

Université de Sherbrooke

Étude ouverte pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la metformine chez les individus atteints du syndrome du X fragile

par

Mélodie Proteau-Lemieux
Maîtrise Recherche en science de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)
en Recherche en sciences de la santé

Sherbrooke, Québec, Canada
Décembre 2019

Membres du jury d'évaluation

Jean-François Lepage, Département de pédiatrie
Artuela Çaku, Département de biochimie et de génomique fonctionnelle
François Corbin, Département de biochimie et de génomique fonctionnelle
Pasquale Roberge, Département de médecine de famille
Pierre Orban, Université de Montréal, Département de psychiatrie

SOMMAIRE

Introduction : Le syndrome du X fragile (SXF) est une maladie génétique rare, mais la première cause monogénétique du trouble du spectre de l'autisme et la principale cause héréditaire de la déficience intellectuelle. Le syndrome est causé par une mutation induisant une perte d'expression du gène FMR1 situé sur le chromosome X. Ceci résulte en une absence de la protéine FMRP, qui joue un rôle crucial dans la formation des dendrites et le fonctionnement neuronal. Pour cette raison, l'absence de FMRP engendre des déficits cognitifs et comportementaux importants chez les individus atteints du SXF. Les études précliniques montrent que la metformine, un médicament communément prescrit pour le diabète de type 2, améliore la mémoire à court et à long terme, corrige les anomalies dendritiques, et améliore les comportements répétitifs chez les modèles animaux du SXF. Des études de cas suggèrent que la metformine pourrait diminuer la sévérité des comportements anormaux chez les personnes avec le SXF, motivant la mise en place d'un essai clinique formel. **Objectifs :** Les objectifs de ce projet sont de : 1) Estimer l'innocuité de la metformine chez les patients normoglycémiques; 2) évaluer l'efficacité de la metformine à réduire le niveau d'IGF-1; 3) évaluer l'efficacité de la metformine à améliorer les comportements aberrants; 4) évaluer l'efficacité de la metformine à améliorer les fonctions exécutives et l'attention, et 5) déterminer les effets de la metformine sur les mécanismes intracorticaux. **Méthode :** Le présent projet consiste en un essai clinique ouvert (*open label*), au cours duquel un traitement de metformine d'une durée de 9 semaines avec une dose de 500mg 2 fois par jour a été administré à 14 participants atteints du SXF. Pour cette étude, plusieurs marqueurs portant sur les changements métaboliques (effets indésirables et prélèvements sanguins), les comportements (tests psychométriques), la cognition (test cognitif informatisé), et l'électrophysiologie (électroencéphalographie et stimulation magnétique transcrânienne) ont été étudiés. **Résultats :** Les résultats des prélèvements sanguins et des mesures d'effets secondaires ont démontré une bonne tolérance à la metformine (objectif 1), mais il n'y a pas eu de diminution significative des niveaux d'IGF-1 (objectif 2). Les résultats des tests pour le comportement (objectif 3), les fonctions exécutives et l'attention (objectif 4) n'ont pas montré d'amélioration significative. Les données obtenues par stimulation magnétique transcrânienne ont montré une diminution de l'inhibition corticale médiée par les mécanismes GABA_B, de même qu'une amélioration des mécanismes d'inhibition corticospinaux (objectif 5). **Conclusion :** Cette étude a permis de démontrer que l'utilisation de la metformine est sécuritaire pour les patients normoglycémiques avec le SXF, mais que ses effets thérapeutiques paraissent limités. Cette étude a également permis la validation et l'implantation de marqueurs objectifs de la réponse au traitement, une importante première étape pour la tenue d'essais cliniques futurs de plus grande envergure.

Mots clés : Syndrome du X fragile, metformine, comportement, cognition, excitabilité corticale et mécanismes inhibiteurs.

Table des matières

1.	Introduction.....	1
1.1	Le SXF.....	1
1.2	Le phénotype clinique associé au SXF.....	1
1.2.1	Les particularités physiques.....	1
1.2.2	Les comorbidités médicales.....	2
1.2.3	Les déficits cognitifs.....	2
1.2.4	Les troubles neuropsychiatriques.....	3
1.2.5	L'espérance de vie.....	4
2.	Mécanismes du syndrome du X fragile et recension des écrits.....	5
2.1	Les composantes moléculaire et génétiques du SXF.....	5
2.1.1	Le mode de transmission.....	5
2.1.2	Le gène FMR1.....	5
2.1.3	Les répétitions de CGG et l'expression du gène FMR1 dans le SXF...	6
2.1.4	Les interruptions d'AGG.....	7
2.1.4.1	La zone mitoyenne.....	8
2.1.4.2	La pré-mutation.....	8
2.1.4.3	La mutation complète.....	8
2.1.4.4	Le mosaïsme.....	9
2.1.5	Diagnostiquer le SXF.....	9
2.1.6	Les outils d'évaluation clinique.....	10
2.1.6.1	Évaluer le profil neuropsychologique.....	10
2.1.6.2	Évaluer le profil neurophysiologique.....	11
2.2	Le rôle de la protéine FMRP dans le syndrome du X fragile.....	14
2.2.1	Les neurotransmetteurs et leur rôle dans la synthèse protéique.....	15
2.2.2	L'absence de FMRP.....	16
2.3	Interventions thérapeutiques.....	17
2.3.1	Principales observations des études cliniques.....	19

2.4	La metformine.....	20
2.4.1	Mécanisme et pertinence de la metformine dans le SXF.....	20
2.4.2	Aperçu de la metformine.....	21
2.4.2.1	Origines et caractéristiques chimiques.....	21
2.4.2.2	Métabolisme.....	22
2.4.2.3	Régime posologique.....	22
2.4.2.4	Indications connues.....	22
2.4.2.5	Contre-indications.....	22
2.4.2.6	Interactions médicamenteuses.....	23
2.4.2.7	Effets indésirables.....	23
2.4.3	Étude chez la drosophile.....	24
2.4.4	Étude chez le modèle murin.....	24
2.4.5	Étude chez l'humain.....	25
2.4.6	Conclusions des études sur la metformine.....	26
3.	Objectifs et hypothèses.....	27
3.1	Objectifs primaires.....	27
3.2	Objectifs secondaires.....	27
3.3	Hypothèses.....	27
4.	Méthodologie.....	28
4.1	Devis de recherche.....	28
4.2	Population à l'étude, recrutement et échantillon.....	28
4.3	Critères d'admissibilité.....	28
4.3.1	Critères d'inclusion.....	28
4.3.2	Critères d'exclusion.....	29
4.4	Variables d'innocuité et instruments de mesure.....	29
4.4.1	Effet indésirable.....	29
4.4.1.1	Gestion des effets indésirables liés à la metformine.....	30
4.4.2	Analyses de laboratoire (prélèvements sanguins).....	30
4.4.2.1	Gestion des effets indésirables liés aux prélèvements.....	31

4.5	Variables d'efficacité et instruments de mesure.....	31
4.5.1	Quantité de la protéine IGF-1.....	32
4.5.2	Score total à l'ABC-C-FX et scores aux sous-échelles.....	32
4.5.3	Évaluation des fonctions exécutives (BRIEF).....	32
4.5.4	Évaluation de l'attention (KiTAP).....	32
4.5.5	Électroencéphalogramme (EEG).....	33
4.5.6	Stimulation magnétique transcrânienne (SMT).....	33
4.5.6.1	Les mesures de SMT.....	34
4.6	Déroulement de l'étude.....	35
4.6.1	Visite de recrutement (V0).....	35
4.6.2	Visite 1 (V1).....	35
4.6.3	Suivis téléphoniques 1 et 1 (T1 et T2).....	36
4.6.4	Visite 2 (V2).....	36
4.6.5	Suivi téléphonique 3 (T3).....	36
4.7	Analyses statistiques.....	36
5.	Résultats.....	37
5.1	Caractéristiques des participants.....	37
5.2	Innocuité de la metformine.....	37
5.2.1	Effets indésirables rapportés.....	37
5.2.2	Analyses de laboratoire.....	38
5.3	Efficacité de la metformine.....	38
5.3.1	IGF-1.....	38
5.3.2	ABC-C-FX.....	38
5.3.3	BRIEF.....	39
5.3.4	KiTAP.....	40
5.3.5	EEG.....	40
5.3.6	SMT.....	42
6.	Discussion.....	44
6.1	Innocuité de la metformine chez le SXF.....	45

6.2	IGF-1 comme indicateur d'engagement de la cible thérapeutique.....	45
6.3	Mesure primaire de résultat : changements comportementaux mesurés par l'ABC-C-FX.....	46
6.4	Effet de la metformine sur les fonctions exécutives rapporté par le parent: BRIEF	47
6.5	Effet de la metformine sur les fonctions exécutives telles que mesurées objectivement par tests psychométriques : résultats du KiTAP.....	48
6.6	Habituation et détection du changement : Effet de la metformine évalué par EEG.....	48
6.6.1	Neurophysiologie mesurée par EEG et la protéine IGF-1.....	51
6.7	Excitabilité corticale : Effet de la metformine évalué par SMT.....	51
6.8	Les forces et les limites de l'étude.....	53
6.8.1	Les forces de l'étude.....	53
6.8.2	Les limites de l'étude.....	54
6.9	Les perspectives de l'étude.....	54
7.	Conclusion.....	56
	Liste des références.....	57
	Annexe.....	68

Liste des tableaux

Tableau 1.	Nombre d'études cliniques pour chacune des molécules présentées.
Tableau 2.	Résumé de la méthodologie et des résultats des études cliniques.
Tableau 3.	Effets indésirables de la metformine tels que rapportés dans les études cliniques.
Tableau 4.	Les variables d'innocuité et leurs instruments de mesure.
Tableau 5.	Les variables d'efficacité et leurs instruments de mesure.
Tableau 6.	Caractéristiques des participants.
Tableau 7.	Caractéristiques des effets indésirables rapportés suite au traitement de metformine.

Liste des figures

- Figure 1. Représentation des traits physiques retrouvés chez les hommes.
- Figure 2. Chromosome X atteint par le SXF.
- Figure 3. Expression du gène FMR1.
- Figure 4. Représentation des courbes N1/P2 chez des sujets contrôles (en noir) et des sujets SXF (en rouge).
- Figure 5. Représentation des courbes MMN chez des sujets contrôles (en bleu) et des sujets SXF (en rose).
- Figure 6. Représentation du PÉM suite à une impulsion de SMT.
- Figure 7. Épines dendritiques d'une souris dont le gène *Fmr1* a été réprimé (*Fmr1-KO*; en A) et d'une souris saine (en B).
- Figure 8. Représentation de la signalisation IGF-1/insuline.
- Figure 9. Formule développée de la metformine.
- Figure 10. Résultats de l'ABC-C-FX.
- Figure 11. Résultat du BRIEF.
- Figure 12. Résultats de la médiane aux tests d'alerte et d'inhibition du KiTAP.
- Figure 13. Résultats EEG de l'habituation
- Figure 14. Résultat SMT de la LICI.
- Figure 15. Résultat SMT de la CSP.

Liste des abréviations

ABC-C-FX	<i>Aberrant Behavior Checklist for Community- Fragile X Version</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGG	Adénine, guanine, guanine
Alt	Alanine aminotransférase
ARNm	Acide ribonucléique messenger
BRIEF	<i>Behavior Rating Inventory for Executive Functions</i>
CGG	Cytosine, guanine, guanine
CGI-I	<i>Clinical Global Impressions-Improvement</i>
CSP	Période de silence cortical; <i>Cortical silent period</i>
Cr	Créatinine sérique
DI	Déficiência intellectuelle
Dilp2	<i>Drosophila insulin-like peptide 2</i>
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EEG	Électroencéphalogramme
ERK	<i>Extracellular signal-regulated Kinase</i>
FMRP	<i>Fragile X mental retardation protein</i>
FMR1	<i>Fragile X mental retardation 1</i>
FXPOI	<i>Fragile X-associated primary ovarian insufficiency</i> ; syndrome d'insuffisance ovarienne associé au SXF
FXTAS	<i>Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome</i> ; syndrome de tremblement/ataxie associé au SXF
GABA	Acide γ -aminobutyrique
HbA1c	Hémoglobine glyquée
ICF	<i>Intracortical facilitation</i> ; facilitation intracorticale
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IMC	Index de masse corporelle
KiTAP	<i>Test of attentional performance for children</i>
LICI	<i>Long intracortical inhibition</i> ; inhibition intracorticale à intervalle long
mGluRs	Récepteurs glutamatergiques métabotropiques
mGluRs-dependant-LTD	Dépression à long-terme dépendante aux récepteurs mGluRs
MMN	<i>Mismatch negativity</i>
MMP-9	Métalloprotéase matricielle 9
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PÉ	Potentiel évoqué
PÉM	Potentiel évoqué moteur
PEPS	Potentiel excitateur post-synaptique
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
QI	Quotient intellectuel
RBS-R	Échelle des comportements répétitifs
rMT	<i>Resting motor threshold</i> ; seuil moteur

SICI	<i>Short intracortical inhibition</i> ; inhibition intracorticale à intervalley court
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SNC	Système nerveux central
SXF	Syndrome du X fragile
TDA/H	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSA	Trouble du spectre autistique
T1	Appel téléphonique 1
T2	Appel téléphonique 2
T3	Appel téléphonique 3
V0	Visite de recrutement
V1	Visite 1
V2	Visite 2

À tous les participants et à leur famille,
sans qui ce projet n'aurait pas été possible.

"The brain is wider than the sky."

-Emily Dickinson

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes trois directeurs de recherche, Jean-François Lepage, Artula Çaku et François Corbin, qui m'ont guidé et soutenu tout au long de mon parcours. Je souhaite aussi remercier tous les membres de mon équipe de recherche, Luc Galarneau, Angéline Lacroix, Olivier Dionne, Amal Loudghi et Florence Morin-Parent, qui ont grandement contribué à la réussite de ce projet. Finalement, un énorme merci à tous les participants et à leur famille, qui nous ont permis de réaliser cette étude.

1. Introduction

1.1 Le SXF

Le syndrome du X fragile (SXF), rapporté cliniquement pour la première fois par Martin et Bell en 1943, est un trouble génétique affectant 1 homme sur 4000 et 1 femme sur 8000. Il est la première cause héréditaire de la déficience intellectuelle (DI) (Garber *et al.*, 2008) et la première cause monogénétique du trouble du spectre de l'autisme (TSA) (Pugin *et al.*, 2017). Les gens atteints du SXF présentent un profil clinique très variable, incluant à la fois des manifestations physiques, cognitives et comportementales, lesquelles se présentent sur un continuum de gravité variant de légère à sévère.

1.2 Le phénotype clinique associé au SXF

Les manifestations cliniques des individus atteints du SXF diffèrent d'un individu à l'autre, en particulier entre les hommes et les femmes (Rinehart *et al.*, 2010). Les différences sont expliquées par la nature des différents chromosomes sexuels, les chromosomes sexuels chez l'homme étant XY, alors que les chromosomes sexuels chez la femme sont XX. Ainsi, chez les femmes, la présence d'un chromosome X sain vient compenser l'absence de production de la *Fragile X mental retardation protein* (FMRP) du chromosome X affecté par le SXF. Les femmes n'ont donc pas une absence de FMRP, mais bien une diminution. La gravité des déficits associés au SXF étant inversement proportionnelle à la quantité de FMRP, les femmes ont généralement des problèmes moins sévères que les hommes, tant aux plans physique, comportemental et cognitif (Saldarriaga *et al.*, 2014).

1.2.1 Les particularités physiques

Les particularités physiques des individus SXF sont rarement utilisées comme critères diagnostiques, car elles sont très variables et parfois même absentes. Parmi les manifestations les plus fréquentes, on retrouve un visage allongé, des oreilles et un front proéminents, des pieds plats, un palais arqué, des jointures hyperextensibles et une macro-orchidie (volume testiculaire augmenté) chez les hommes post-pubères (de Vries *et al.*, 1998; McLennan *et al.*, 2011; Figure 1). La plupart de ces caractéristiques physiques ne deviennent apparentes qu'à la puberté, notamment, la macro-orchidie. Dans l'ensemble,

les traits physiques associés au SXF sont beaucoup plus marqués chez les hommes que chez les femmes (de Vries *et al.*, 1998).

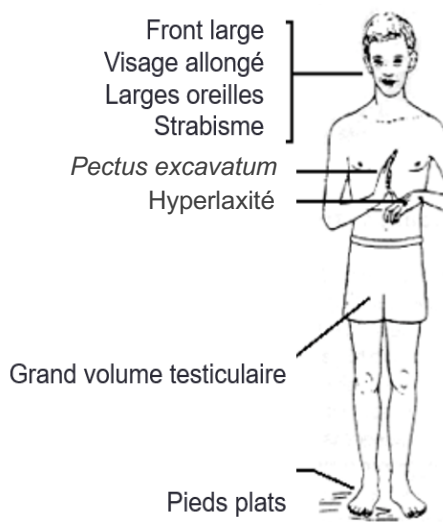


Figure 1. Représentation des traits physiques retrouvés chez les hommes (figure provenant du laboratoire de Jean-François Lepage).

1.2.2 Les comorbidités médicales

Les individus atteints du SXF peuvent présenter différents problèmes médicaux. Parmi ceux-ci, on retrouve du strabisme et de la presbytie (problèmes de vision), des otites fréquentes, des troubles gastro-intestinaux et un prolapsus de la valve mitrale, qui peut éventuellement mener à des complications cardiaques (Berry-Kravis *et al.*, 2010; Kidd *et al.*, 2014). La macrocéphalie, caractérisée par un volume crânien élevé, est une manifestation clinique commune lors du développement cérébral des enfants atteints du SXF (Chonchaiya *et al.*, 2009). Cette anomalie peut par ailleurs persister à l'âge adulte (de Vries *et al.*, 1998). Finalement, l'épilepsie, qui est un trouble de nature neurologique, est une condition médicale qui affecte de 10% à 40% des individus avec le SXF (Chonchaiya *et al.*, 2009).

1.2.3 Les déficits cognitifs

Les déficits cognitifs associés au SXF peuvent être des indicateurs qui mènent au diagnostic. En effet, 85% des hommes et 30% des femmes SXF ont une DI, soit un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70, jumelé à des problèmes d'adaptation (Chonchaiya *et al.*, 2009). Les

hommes ont généralement une déficience variant de modérée à sévère, avec un QI moyen se situant entre 40 et 50, alors que plus de la moitié de femmes ont un QI au-dessus de 80, se situant ainsi dans la basse moyenne (Dahlhaus, 2018). Ces différences marquées sont attribuables au lien existant entre le niveau de FMRP et le QI, puisque les femmes porteuses ont davantage de FMRP (Gabis *et al.*, 2011).

1.2.4 Les troubles neuropsychiatriques

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) et le SXF sont tous deux des troubles neurodéveloppementaux associés à des déficits cognitifs et comportementaux. Le TSA syndromique est une forme de TSA dont la cause est connue et peut être expliquée par un syndrome génétique (Wenger *et al.*, 2016). Parmi les causes monogénétiques connues du TSA, le SXF est la plus fréquente. Des études récentes ont démontré que les altérations dans la structure et la fonction synaptiques, qui caractérisent généralement le SXF, sont aussi retrouvées dans le TSA syndromique (Ebrahimi-Fakhari et Sahin, 2015). De ce fait, étant donné que les mécanismes de ces deux pathologies convergent ensemble, il y a une forte comorbidité entre le SXF et le TSA. En effet, on estime que 90% des hommes SXF présentent des traits autistiques substantiels, et qu'environ 30% d'entre eux rencontrent les critères diagnostiques du TSA (Hernandez *et al.*, 2009; Richards *et al.*, 2015). Les traits autistiques principalement retrouvés sont des déficits langagiers, des comportements répétitifs ou stéréotypés et une interaction sociale atypique (Richards *et al.*, 2015). La présence de ces deux conditions de façon comorbide entraîne un retard développemental encore plus important et des symptômes autistiques plus sévères que lorsqu'un diagnostic de SXF est posé seul (Gabis *et al.*, 2018; Devitt *et al.*, 2015). Chez les femmes SXF, on retrouve principalement des difficultés d'apprentissage et des difficultés émotionnelles (Rinehart *et al.*, 2010). Finalement, malgré l'hétérogénéité des déficits, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), le trouble obsessionnel-compulsif et l'anxiété sont également des troubles que l'on retrouve autant chez les hommes que chez les femmes (Chonchaiya *et al.*, 2009).

1.2.5 L'espérance de vie

Les individus atteints du SXF ont une espérance de vie normale. Ceci dit, dans plusieurs cas, particulièrement chez les hommes, le manque d'autonomie entraîne généralement une prise en charge pouvant être très handicapante pour les proches. En effet, seulement 9% des hommes atteignent un niveau de fonctionnement autonome, contrairement à 44% des femmes (Dahlhaus, 2018). Pour cette raison, le SXF constitue un important fardeau social et financier, tant au plan de l'unité familiale que sociétal (Angelis *et al.*, 2015; Chevreul *et al.*, 2016; Deroche *et al.*, 2015).

2. Mécanismes du SXF et recension des écrits

Tout d'abord, dans ce chapitre, les mécanismes pathophysiologiques impliqués dans le SXF seront expliqués. Par la suite, la monographie de la metformine sera décrite. Les études cliniques effectuées avec différentes molécules ayant été testées dans le but de diminuer la symptomatologie du SXF seront ensuite brièvement présentées. Pour terminer, le mécanisme d'action de la metformine et les études cliniques ayant été effectuées spécifiquement avec celle-ci auprès de patients SXF seront présentés.

2.1 Les composantes moléculaires et génétiques du SXF

2.1.1 Le mode de transmission

Le SXF est une condition hautement héréditaire. En effet, dans une même famille, les risques de transmettre la pré-mutation ou la mutation complète s'accroissent de génération en génération, puisque le nombre de répétitions de tri nucléotides Cytosine-Guanine-Guanine (CGG) augmente lors de la transmission génétique (Chonchaiya *et al.*, 2009; Saldarriaga *et al.*, 2014). Lorsque le père est porteur de la pré-mutation, il ne peut transmettre celle-ci qu'à sa descendance féminine, puisque les descendants masculins hériteront invariablement du chromosome Y. La mère, quant à elle, peut transmettre la pré-mutation ou la mutation complète à ses descendants de tous les sexes, lorsqu'elle-même est porteuse de la pré-mutation sur un de ses chromosomes X (Nolin *et al.*, 2011). En raison de l'instabilité des longues séquences de CGG, les mères porteuses de la pré-mutation sont à fort risque de transmettre la mutation complète à leur progéniture (Adihe *et al.*, 2014). Ces données démontrent l'importance de procéder à un dépistage moléculaire complet de tous les membres de la famille lorsqu'un cas de SXF survient.

2.1.2 Le gène FMR1

Le SXF est causé par une mutation du gène *Fragile X mental retardation* (FMR1) au locus q27.3 du chromosome sexuel X (Berman *et al.*, 2014; Figure 2). Le FMR1 est un gène dont l'importance pour le développement et le fonctionnement du cerveau est maintenant bien

documentée (Mailick *et al.*, 2018). La mutation du gène génère une perte de son expression, qui résulte en une déficience de la production de la protéine FMRP.

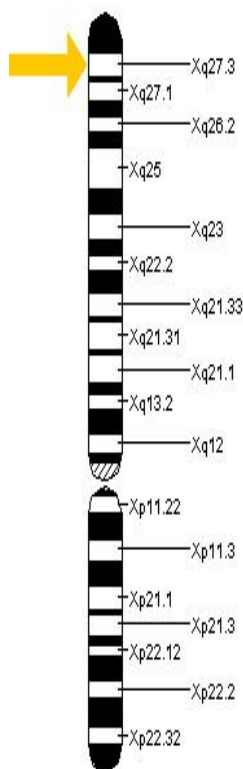


Figure 2. Chromosome X atteint par le SXF. Représentation du locus q27.3 (flèche jaune), région où se situe la mutation du gène FMR1 (figure tirée du *National Library of Medicine* avec approbation d'utilisation).

2.1.3 Les répétitions de CGG et l'expression du gène FMR1 dans le SXF

On retrouve des répétitions de tri nucléotides CGG dans la région 5' transcrite non codante du promoteur du gène FMR1. Le nombre de répétitions détermine si l'allèle est normal, pré-muté ou atteint d'une mutation complète, ce qui influencera la transcription du gène FMR1 et la synthèse de la protéine FMRP. Normalement, on retrouve entre 5 et 44 répétitions de CGG (Saldarriaga *et al.*, 2014). Lorsqu'il y a pré-mutation du gène FMR1, le nombre de répétitions de CGG se situe entre 55 et 200. La mutation complète du gène FMR1, responsable du syndrome du X fragile, est caractérisée par un nombre de répétitions

de CGG allant au-delà de 200. Lorsqu'il y a pré-mutation du gène, le niveau d'acides ribonucléiques messagers (ARNm) du gène FMR1 est élevé, provoquant une séquestration de plusieurs protéines importantes, dont la FMRP, qui est alors produite en plus petite quantité (Saldarriaga *et al.*, 2014; Santoro *et al.*, 2012). Dans la mutation complète, les répétitions de CGG provoquent une absence de l'expression des ARNm du gène FMR1, résultant en une absence de FMRP (Berman *et al.*, 2014; Toft *et al.*, 2016). Ainsi, plus les répétitions de CGG sont fréquentes, moins il y a de production de FMRP (Figure 3).

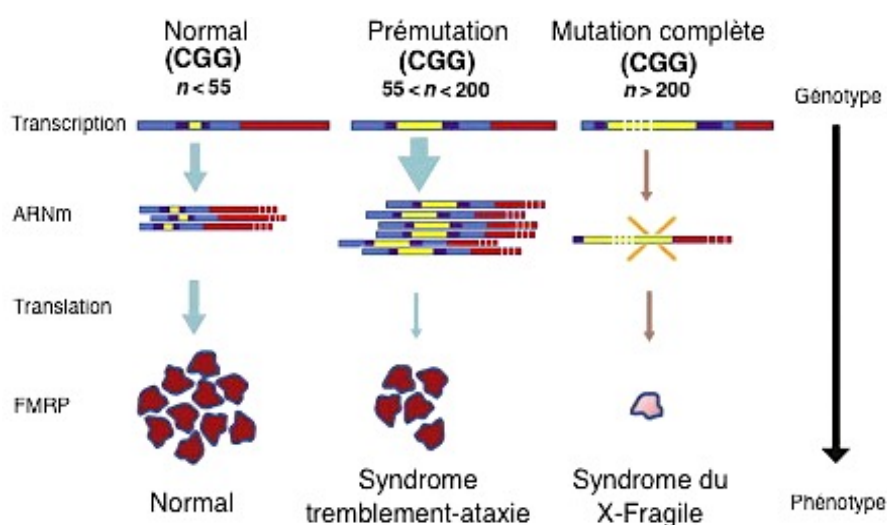


Figure 3. Expression du gène FMR1. Transcription du gène FMR1 en ARNm et traduction de la FMRP. Représentation d'un allèle normal, pré-muté et avec une mutation complète, ainsi que le profil clinique correspondant (figure adaptée de Berman *et al.*, 2014).

2.1.4 Les interruptions d'AGG

Les répétitions de tri nucléotides Adénine-Guanine-Guanine (AGG) ont comme principal rôle de venir interrompre les répétitions de CGG. Ces interruptions interviennent dans le but de venir stabiliser la transcription du gène FMR1 (Volle et Delaney, 2013). Dans les allèles normaux, les interruptions d'AGG surviennent environ à toutes les 9 ou 10 répétitions de CGG (Ardui *et al.*, 2018). Par contre, dans les allèles pré-mutés et mutés, les interruptions sont beaucoup moins fréquentes, provoquant une instabilité lors de la transcription génétique. Ainsi, moins il y a d'interruptions d'AGG, moins la transcription des

ARNm du gène FMR1 est stable. D'ailleurs, plus la séquence de CGG est longue, plus le gène est instable, risquant alors de s'allonger davantage lors de la transmission génétique (Nolin et al., 2003).

2.1.4.1 La zone mitoyenne

La zone mitoyenne, aussi appelée zone grise, est caractérisée par un nombre de répétitions de CGG allant de 45 à 54. Bien que les individus dans cette zone soient considérés comme étant en santé, certaines études ont démontré que des symptômes anciennement associés à la pré-mutation sont aussi présents. En effet, une insuffisance ovarienne et des symptômes parkinsoniens ont été rapportés chez certains de ces individus (Hall *et al.*, 2012). De plus, des évidences suggèrent que, dans les populations d'individus avec des besoins spéciaux, le nombre de répétitions de CGG est élevé et semble correspondre à la zone grise (Kenneson *et al.*, 2001). Cependant, la sévérité des manifestations cliniques est moindre, contrairement à la pré-mutation. La prévalence des individus ayant des allèles avec des répétitions de CGG allant de 45 à 54 est estimée à 2.6% (Hall *et al.*, 2012).

2.1.4.2 La pré-mutation

La pré-mutation affecte environ 1 homme sur 1000 et 1 femme sur 350 (Sherman *et al.*, 2005). Bien que cette pré-mutation n'engendre pas le SXF, elle est néanmoins associée à d'autres conditions médicales, dont le syndrome d'insuffisance ovarienne associé au SXF chez les femmes (FXPOI) et le syndrome de tremblement/ataxie associé au SXF (FXTAS) chez les hommes adultes (Rajaratnam *et al.*, 2017). Des problèmes tels que l'anxiété, le TDA/H et des problèmes cognitifs sont aussi relevés chez les individus avec une pré-mutation (Hagerman et Hagerman, 2013).

2.1.4.3 La mutation complète

La mutation complète du gène FMR1, responsable du SXF, est caractérisée par un nombre de répétitions de CGG allant au-delà de 200. Ces répétitions s'accompagnent d'une méthylation de l'îlot CpG, qui précède le gène FMR1 sur l'allèle, ainsi que du gène lui-même

(Toft *et al.*, 2016). Ce phénomène provoque alors une perte de fonction du gène FMR1 (*gene silencing*), c'est-à-dire que son expression n'est plus possible (Colak *et al.*, 2014; Hagerman et Hagerman, 2013; Ifrim *et al.*, 2015).

2.1.4.4 Le mosaïcisme

Entre 12 et 40% des hommes SXF ont un diagnostic de profil mosaïque, correspondant à une forme instable de la mutation complète, où le nombre de répétitions varie d'une cellule à l'autre (Baker *et al.*, 2019). Dans sa forme la plus commune, le mosaïcisme par expansion, une partie des cellules de l'individu a la pré-mutation, alors que l'autre partie de ses cellules possède la mutation complète, avec méthylation. Sa forme moins commune, le mosaïcisme par méthylation, se produit lorsque toutes les cellules ont une mutation complète, mais que seulement une partie des cellules sont caractérisées par une méthylation. Le mosaïcisme est en général associé à des symptômes cognitifs moins sévères (Mandel et Biancalana, 2004). Chez les femmes, le mosaïcisme se manifeste par un phénotype qui est influencé par le type de mosaïcisme (par expansion ou méthylation), ainsi que par l'inactivation du chromosome X (Kolehmainen et Karant, 1994).

2.1.5 Diagnostiquer le SXF

Puisqu'il n'existe pas de symptômes pathognomoniques du syndrome et que les stigmates physiques qui y sont associés sont parfois subtils et hétérogènes, le diagnostic est souvent tardif. C'est généralement autour de l'âge de trois ans qu'un enfant atteint reçoit le diagnostic de SXF. Les symptômes fréquemment retrouvés chez les enfants incluent des retards moteurs et langagier, un regard fuyant et de l'irritabilité (Bagni *et al.*, 2012). Chez les garçons, le TDA/H, l'anxiété, l'impulsivité et les comportements stéréotypés vont souvent d'abord mener à un diagnostic de TSA (Bagni *et al.*, 2012). Chez les filles, puisque les symptômes sont souvent plus subtils, le diagnostic se fait généralement après qu'un garçon de la famille ait reçu un diagnostic. De plus, étant donné la variabilité individuelle des symptômes, un dépistage moléculaire est souvent nécessaire afin de poser un diagnostic de SXF.

Avec la découverte du gène FMR1 en 1991, le dépistage moléculaire a énormément progressé pour permettre de diagnostiquer le SXF (Abrams *et al.*, 2012; Tassone, 2016). À l'aide des techniques du *Southern blot* et du *PCR (polymerase chain reaction)*, il est possible de quantifier les répétitions de CGG sur les allèles du gène FMR1 (Fillipovic-Sadic *et al.*, 2010). Bien qu'elles permettent de déceler la pré-mutation et la mutation du gène, ces méthodes comportent toutefois des désavantages. Tout d'abord, le Southern blot requiert un large échantillon d'acide désoxyribonucléique (ADN) pour être efficace, et cette méthode est très coûteuse (Chaudhary *et al.*, 2014; Tassone, 2016). Quant à lui, le PCR ne fonctionne que lorsque le nombre de répétitions de CGG se situe entre 100 et 150 (Chaudhary *et al.*, 2014; Fillipovic-Sadic *et al.*, 2010), omettant dans une large mesure la zone de pré-mutation. Finalement, le PCR ne permet pas non plus de détecter la méthylation ou non de l'allèle (Tassone, 2016), seul élément responsable de la perte de production de FMRP. Pour contrer ces limitations, ces deux méthodes seront utilisées de façon complémentaire. Il est aussi possible de déceler les mutations génétiques in-utéro (par amniocentèse) à l'aide de ces méthodes (Tassone, 2016). Compte tenu de l'aspect héréditaire du SXF, le dépistage moléculaire permettra principalement aux parents de prendre des décisions concernant la conception et leur désir de fonder une famille.

2.1.6 Les outils d'évaluation

2.1.6.1 Évaluer le profil neuropsychologique

Les difficultés comportementales et les déficits cognitifs sont des aspects fréquemment associés au SXF. De nombreux outils sont disponibles afin d'évaluer le profil neuropsychologique des patients atteints du SXF. Tout d'abord, l'*Aberrant Behavior Checklist for Community, Fragile-X version (ABC-C-FX)*, est un questionnaire rempli par les parents qui évalue les problèmes de comportement chez les individus atteints de DI qui vivent en communauté (maison, résidence ou centre d'adaptation). Il comprend 58 items évalués selon la sévérité des symptômes sur une échelle de 0 à 3, où 0= Ce n'est pas du tout un problème, 1= C'est un problème peu important, 2= C'est un problème moyennement

important et 3= C'est un problème très important, pour un score total allant de 0 à 174. Cet outil est très souvent utilisé dans les essais cliniques pour le SXF puisqu'il est considéré comme l'étalon d'or des tests comportementaux avec cette population (Sansone *et al.*, 2012). Ensuite, le *Behavior Rating Inventory of Executive Functions* (BRIEF), qui est aussi rempli par les parents, sert spécifiquement à évaluer les comportements associés au domaine des fonctions exécutives; l'inhibition, la flexibilité, le contrôle émotionnel, l'auto-surveillance, la régulation comportementale, la mémoire de travail, la planification, l'organisation, l'initiation et la métacognition. L'information clinique est recueillie à partir d'un profil analysé en profondeur comprenant 86 questions cotées sur une échelle de « jamais » à « toujours » qui prennent en compte : 1) une histoire détaillée du patient et de la famille; 2) des tests basés sur la performance; et 3) des observations du comportement du patient. Le *Test of Attentional Performance for children* (KiTAP) est un outil d'évaluation de l'attention qui a d'abord été développé pour être utilisé avec les enfants. Suite à son efficacité remarquable à évaluer différentes sphères de l'attention, il a été validé pour être utilisé avec les individus atteints du SXF (Knox *et al.*, 2012). Cet outil consiste en des tâches complétées par le patient à l'ordinateur. Préalablement à chaque tâche, le responsable raconte une histoire (dont le thème est les châteaux et les sorcières) au patient afin de susciter une motivation optimale chez lui. Jusqu'à trois essais (prétests) à l'ordinateur sont permis afin de vérifier la compréhension du patient préalablement au test. Lorsque le participant voit apparaître à l'écran le mouvement/stimulus visuel décrit par le responsable, il doit appuyer sur le clavier à deux touches qui est fourni. Finalement, le *Clinical Global Impressions-Improvement Scale* (CGI-I) est une échelle qui évalue l'impact clinique d'un traitement selon une cotation allant de 1=Très grande amélioration clinique à 7=Très grande dégradation clinique après le traitement (Dominick *et al.*, 2018). Cet outil est rempli par le médecin, ce qui requiert le jugement clinique avant et après le traitement, rendant plus complexe son utilisation.

2.1.6.2 Évaluer le profil neurophysiologique

Des altérations importantes au niveau de l'excitabilité corticale sont présentes dans le SXF. Deux instruments non-invasifs sont de plus en plus utilisés pour mesurer les changements électrophysiologiques suite à un traitement pharmacologique : l'électroencéphalogramme (EEG) et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT).

Différents protocoles EEG peuvent être utilisés pour mettre en lumière différents processus cognitifs. Un protocole répandu est celui dit de *oddball*, dans lequel des stimuli auditifs identiques sont présentés de façon répétitive (stimuli standards), une série qui est parfois entrecoupée par la présentation d'un stimulus différent (stimulus déviant). Les sons répétitifs mettent en lumière l'habituation aux stimuli identiques, laquelle se reflète par une diminution de l'amplitude du complexe N1/P2. Le phénomène d'habituation est l'un des mécanismes de base impliqué dans l'apprentissage. Par ailleurs, le stimulus déviant met en évidence l'activité cérébrale en lien avec la détection du changement sensoriel, une composante électrophysiologique connue sous le nom de « *mismatch negativity* » (MMN) (Knot et Lippé, 2012). Dans le SXF, les études antérieures montrent que le processus d'habituation est diminué, l'amplitude des potentiels évoqués (PÉ) par des stimuli successifs demeurant élevée, alors que la détection du changement, reflétée par la MMN, est généralement réduite (Ethridge *et al.*, 2016; Van der Molen, 2012; Figures 4 et 5).

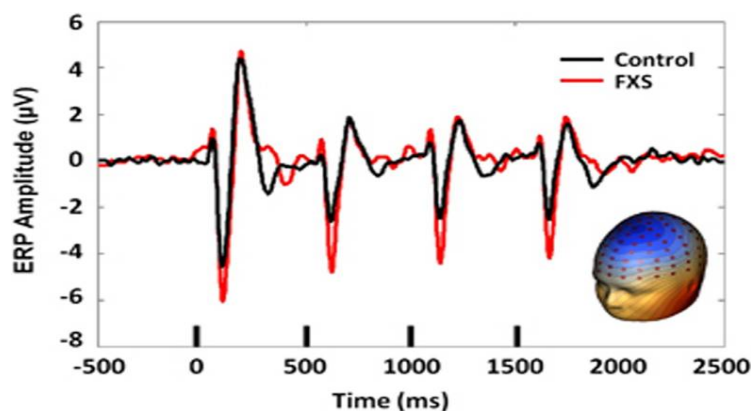


Figure 4. Représentation des courbes N1/P2 chez des sujets contrôles (en noir) et des sujets SXF (en rouge). L'amplitude de la courbe des sujets SXF est plus élevée à chacun des sons répétitifs que celle des sujets contrôles. De plus, le processus d'habituation est moins prononcé chez les sujets SXF (figure tirée d'Ethridge *et al.*, 2016).

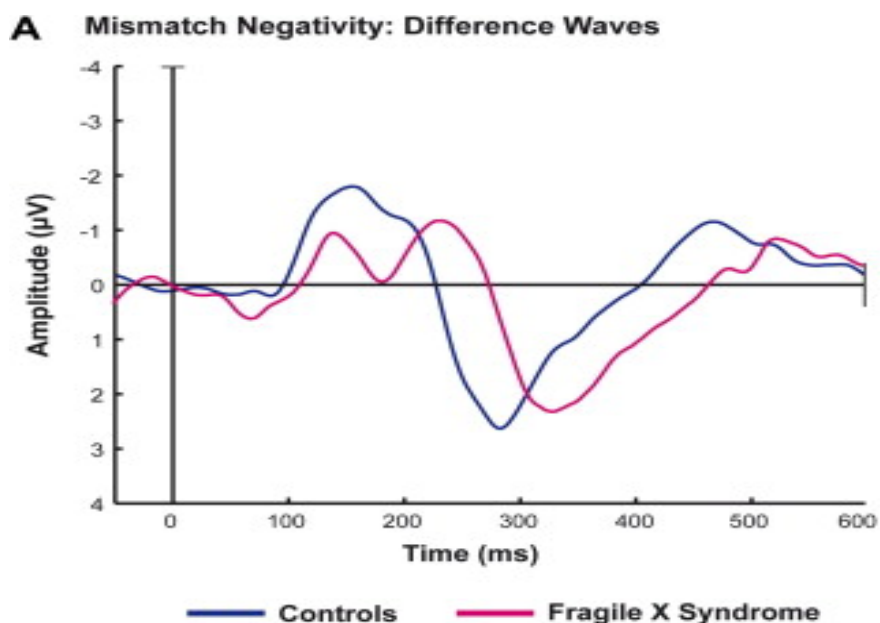


Figure 5. Représentation des courbes MMN chez des sujets contrôles (en bleu) et des sujets SXF (en rose). L'amplitude de la courbe MMN chez les sujets SXF est moins élevée que chez les sujets contrôles (figure tirée de Val der Molen *et al.*, 2012).

La SMT, quant à elle, est un outil permettant de quantifier l'activité des circuits excitateur et inhibiteur du cortex cérébral, ainsi que la contribution de certains neurotransmetteurs dans ces processus. Cet outil fonctionne grâce à une bobine de cuivre en forme de huit, à travers laquelle circule un bref courant électrique d'une forte intensité. Le courant circulant produit alors une variation de champ magnétique dans le sens opposé au courant électrique de la bobine. Ce champ magnétique passe de façon non-atténuée à travers du crâne, et induit la dépolarisation de la population neuronale située sous le filament, soit dans le cas présent, le cortex moteur primaire. Cette décharge neuronale entraîne une volée corticospinale, et résulte ultimement en une réponse musculaire au niveau du membre correspondant à la région corticale stimulée, habituellement la main. Cette contraction musculaire est enregistrée par électromyographie (EMG) à l'aide d'électrodes auto-adhésives. L'électrode positive est apposée sur le premier muscle dorsal interosseux, l'électrode négative sur la deuxième phalange de l'index, et l'électrode de mise à terre est placée sur l'avant-bras. La réponse motrice produite par le muscle ciblé de la main et

quantifiée par EMG est appelée le potentiel évoqué moteur (PÉM; Figure 6). Les variations d'amplitude des PÉM en fonction des différents paramètres de stimulation nous renseignent sur l'intégrité des mécanismes intracorticaux inhibiteurs et excitateurs. Bien que la SMT soit utilisée depuis plus de 25 ans auprès de nombreuses populations cliniques présentant des troubles psychiatriques et neurologiques, un nombre restreint d'études a été effectué chez le SXF, dont la plupart constituaient des études de cas (Oberman *et al.*, 2010; Oberman *et al.*, 2016). La seule étude fournissant des résultats quantitatifs, réalisée dans notre laboratoire, montre des déficits d'inhibition GABAergique, lesquels sont concomitants avec l'hyperexcitabilité corticale (Morin-Parent *et al.*, 2019). Comme ces deux observations récapitulent des anomalies répertoriées de façon robuste chez les modèles précliniques et qu'elle est utilisée comme marqueur de réponse au traitement, la SMT offre l'opportunité unique d'établir la validité translationnelle de ces marqueurs de réponse au traitement dans un contexte clinique chez l'humain.

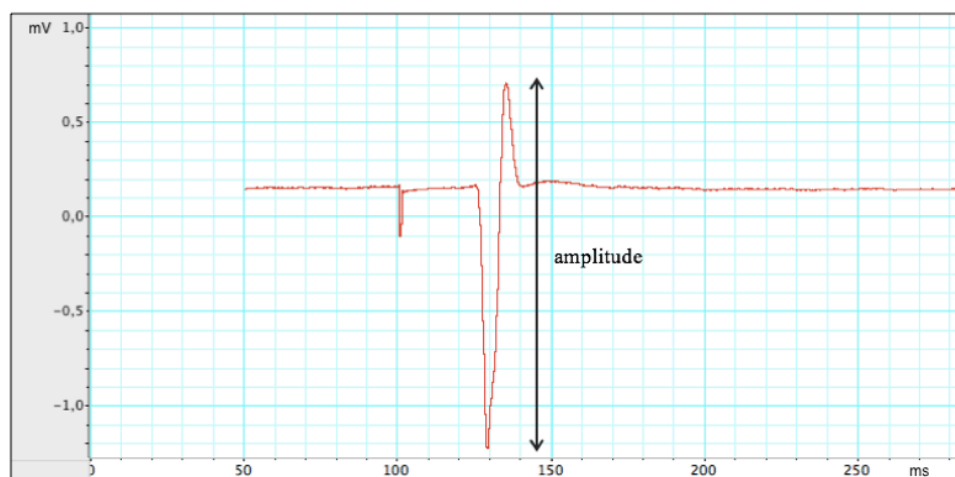


Figure 6. Représentation du PÉM suite à une impulsion de SMT (figure tirée du laboratoire de Jean-François Lepage).

2.2 Le rôle de la protéine FMRP dans le SXF

La FMRP est une protéine qui se lie aux ARNm du gène FMR1 et qui est impliquée dans la plasticité et la maturation synaptiques (Hagerman *et al.*, 2012; Saldarriaga *et al.*, 2014). Bien qu'on la retrouve dans plusieurs tissus du corps humain, la FMRP est particulièrement abondante dans le cerveau et dans les testicules (Sethna *et al.*, 2014). Son rôle principal est

d'agir en tant que régulateur négatif de la traduction des ARNm lors de la synthèse des protéines (Garber *et al.*, 2015).

2.2.1 Les neurotransmetteurs et leur rôle dans la synthèse protéique

Deux systèmes associés au bon fonctionnement de la synthèse protéique seraient impliqués dans la physiopathologie du SXF; le système inhibiteur GABAergique et le système excitateur glutamatergique. Le système inhibiteur est régi par le neurotransmetteur GABA (acide γ -aminobutyrique), qui est le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux central (SNC). Les récepteurs GABAergiques se divisent en deux sous-types; GABA_A et GABA_B, qui ont des fonctions distinctes (Auteri *et al.*, 2014). Les récepteurs GABA_A inhibe notamment la réponse neuronale au niveau postsynaptique, alors qu'une des principales fonctions des récepteurs GABA_B est de moduler la libération de plusieurs neurotransmetteurs, dont le glutamate, au niveau présynaptique (Hagerman *et al.*, 2012; Kantamneni, 2015).

Les récepteurs glutamatergiques métabotropiques (mGluRs) et ionotropiques (N-méthyl-D-aspartate; NMDA), qui régissent quant à eux le système excitateur, sont impliqués dans la synthèse protéique lors de la formation des neurones. En présence de glutamate, ces récepteurs sont activés et amorcent une cascade descendante de voies de signalisation, les voies ERK (*extracellular singular-regulated kinase*) et PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) étant parmi les plus importantes (Toft *et al.*, 2016). L'activation de ces voies de signalisation permet la traduction des ARNm synaptiques en protéines synaptiques, qui sont essentielles à la formation des synapses et des dendrites des neurones. La FMRP, qui est également traduite durant ce processus, se lie aux ARNm et interrompt la production des protéines synaptiques en réprimant leur traduction (Banerjee *et al.*, 2018; Richter *et al.*, 2015).

2.2.2 L'absence de FMRP

Des études ont récemment démontré que dans le SXF, il y a un déséquilibre entre l'inhibition et l'excitation corticale, favorisant une hyperexcitabilité neuronale (Hagerman *et al.*, 2012; Olmos-Serrano *et al.*, 2010). En l'absence de FMRP, une réduction du nombre des récepteurs GABA_A et GABA_B est constatée (Gatto *et al.*, 2014). La diminution de l'activité des récepteurs GABA_A est associée à certaines problématiques retrouvées dans le SXF impliquant des processus nécessitant de l'inhibition, par exemple l'anxiété, l'insomnie, les déficits d'apprentissage, la mémoire et l'épilepsie (D'Hulst *et al.*, 2006). La diminution du nombre des récepteurs GABA_B produit plutôt une amplification de la libération du glutamate. Ainsi, une réponse exagérée à l'activation des récepteurs mGluRs survient, provoquant une dépression à long-terme dépendante aux récepteurs mGluRs (*mGluRs-dependent LTD*), qui produit alors une hyper-phosphorylation des voies de signalisation ERK et PI3K et par le fait même, une hyperactivation de la traduction des ARNm en protéines synaptiques (Kim et Cho, 2014; Santoro *et al.*, 2012). Cette dépression est suivie d'une diminution de la réponse synaptique (Hagerman *et al.*, 2012). Conséquemment, la régulation de la synthèse protéique est altérée, engendrant une production anormalement élevée de protéines, notamment la métalloprotéase matricielle 9 (MMP-9) et l'*Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-1). Ces protéines étant responsables de la synaptogénèse, des malformations morphologiques au niveau des dendrites des neurones et une plasticité synaptique anormale sont constatées (Cardona-Gomez *et al.*, 2001; Toft *et al.*, 2016). Chez les individus SXF, les dendrites sont immatures. En effet, leurs épines dendritiques sont plus longues, plus minces et plus denses (Khayachi *et al.*, 2018; Kim et Cho, 2014; Kooy, 2003; Figure 7). Les anomalies structurelles et fonctionnelles qu'on retrouve au niveau dendritique dans le SXF résultent directement de l'absence de FMRP, et sont associées aux déficits cognitifs et comportementaux qu'on retrouve chez ceux qui en sont atteints (Kooy, 2003).

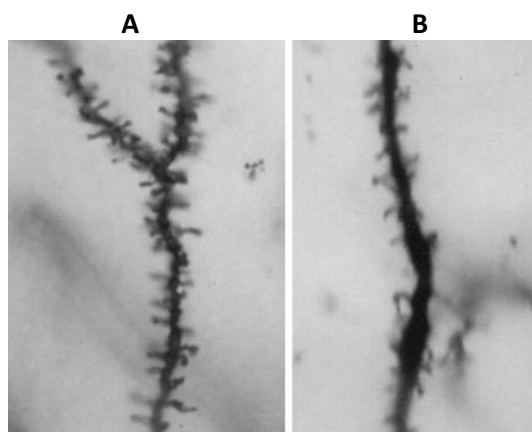


Figure 7. Épines dendritiques d'une souris dont le gène *Fmr1* a été réprimé (*Fmr1-KO*; en A) et d'une souris saine (en B). Les épines dendritiques de la souris *Fmr1-KO* sont plus longues, plus minces et plus denses (figure tirée de Kooy, 2003).

2.3 Interventions thérapeutiques

Les traitements actuels visent uniquement à traiter la symptomatologie du SXF, alors que pour l'instant, aucune intervention n'existe pour modifier les mécanismes à la base des symptômes. Le tableau 1 indique, pour chaque molécule testée préalablement, le nombre d'études cliniques menées auprès de patients SXF, ainsi que leur principale cible thérapeutique. Le tableau 2 résume la méthodologie et les résultats principaux des études.

Molécule	Nombre d'études	Cible thérapeutique
Agonistes GABAergiques	3	Augmenter l'activité des récepteurs GABAergiques
Antagonistes glutamatergiques	5	Diminuer l'activation des récepteurs glutamatergiques
Lithium	1	Réduction de l'activation de la voie ERK
Lovastatine	2	Réduction de l'activation de la voie ERK
Minocycline	3	Restaurer les niveaux de MMP-9

Tableau 1. Nombre d'études cliniques pour chacune des molécules présentées.

Auteurs	Méthodologie	Instrument(s)	Résultats
Agonistes GABA :			
Berry-Kavis <i>et al.</i> , 2012	Essai clinique randomisé avec 63 participants entre 6 et 39 ans	-ABC-C-FX -CGI-I	Amélioration du score sur l'échelle d'interaction sociale de l'ABC-C-FX ($p=0.001$)
Erickson <i>et al.</i> , 2013	Essai clinique ouvert avec 12 enfants âgés de 6 à 17 ans	-CGI-I	Amélioration du comportement social et de l'hyperactivité
Ligsay <i>et al.</i> , 2017	Essai clinique randomisé avec 51 enfants entre 6 et 17 ans	-CGI-I	Aucune amélioration
Antagonistes glutamate :			
Bailey Jr. <i>et al.</i> , 2016	Essai clinique randomisé avec 34 adolescents âgés de 12 à 17 ans	-CGI-I	Aucune amélioration
Berry-Kravis <i>et al.</i> , 2016	Deux essais cliniques randomisés avec 139 adolescents âgés entre 12 et 17 ans et 175 adultes âgés entre 18 et 45 ans	-ABC-C-FX -CGI-I	Aucune amélioration
Erickson <i>et al.</i> , 2009	Essai clinique ouvert avec 6 participants âgés de 13 à 22 ans	-ABC-C-FX -CGI-I	Aucune amélioration
Jacquemont <i>et al.</i> , 2011	Essai clinique randomisé avec 30 participants masculins âgés de 18 à 35 ans	-ABC-C-FX -CGI-I -Échelle des comportements répétitifs (RBS-R)	Aucune amélioration à l'ABC-C-FX et au CGI, mais diminution des comportements répétitifs au RBS-R ($p=0.046$)
Youssef <i>et al.</i> , 2018	Essai clinique randomisé avec 183 participants âgés de 14 à 50 ans	-ABC-C-FX -CGI-I	Aucune amélioration
Lithium :			
Berry-Kravis <i>et al.</i> , 2008	Essai clinique ouvert avec 15 participants âgés de 6 à 23 ans	-ABC-C-FX -CGI-I -Hyperactivation de la voie ERK	Amélioration à l'ABC-C-FX ($p=0.005$) et au CGI ($p=0.004$) et diminution de l'activation de la voie ERK ($p=0.007$)

Lovastatine :			
Çaku <i>et al.</i> , 2014	Essai clinique ouvert avec 15 participants âgés entre 6 et 31 ans	-ABC-C-FX -CGI-I	Amélioration comportementale à l'ABC-C-FX ($p=0.005$) et au CGI ($p=0.002$)
Pellerin <i>et al.</i> , 2016	Données de Çaku <i>et al.</i> , 2014	-Hyperactivation de ERK -ABC-C-FX -CGI-I	Réduction de l'activation de ERK ($p=0.007$), mais pas de changements à l'ABC-C-FX ni au CGI
Minocycline :			
Dziembowska <i>et al.</i> , 2013	Essai clinique randomisé avec 10 garçons âgés entre 3 et 14 ans	-Niveau d'activité de la protéine MMP-9	Réduction de l'activité de la protéine MMP-9 ($p=0.031$)
Leigh <i>et al.</i> , 2013	Essai clinique randomisé avec 55 enfants et adolescents âgés entre 3 et 16 ans	-ABC-C-FX -CGI-I	Amélioration clinique au CGI ($p=0.0173$)
Paribello <i>et al.</i> , 2010	Essai clinique ouvert avec 20 participants âgés de 13 à 32 ans	-ABC-C-FX -CGI-I	Amélioration du score à l'ABC-C-FX ($p<0.01$) et amélioration clinique au CGI ($p<0.01$)

Tableau 2. Résumé de la méthodologie et des résultats des études cliniques.

2.3.1 Principales observations des études cliniques

De façon générale, plusieurs observations découlent de ces études. Tout d'abord, l'âge des participants est variable, non seulement d'une étude à l'autre, mais aussi dans une même étude (Berry-Kravis *et al.*, 2012; Çaku *et al.*, 2014; Youssef *et al.*, 2018). Puisque le SXF est une maladie génétique rare, le recrutement de participants peut s'avérer difficile. Ainsi, il est souvent nécessaire d'élargir les critères concernant l'âge des participants afin d'obtenir un échantillon adéquat. Ensuite, les instruments utilisés pour mesurer les changements cliniques et comportementaux, l'ABC-C-FX et le CGI, sont de nature subjective, étant respectivement remplis par les parents et le médecin. En effet, l'ABC-C-FX est un questionnaire qui est très susceptible à l'effet placebo dans les essais cliniques (Budimirovic *et al.*, 2017), alors que le CGI est basé sur le jugement clinique d'un clinicien qui est familier avec la maladie étudiée (Busner et Targum, 2007). Or, en raison de l'hétérogénéité de la

maladie, une bonne connaissance des patients de façon individuelle est nécessaire pour évaluer avec justesse les changements. Finalement, malgré quelques résultats encourageants découlant des études précédentes, aucune molécule n'a démontré de résultats assez probants chez les humains pour permettre son approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le traitement SXF. L'absence d'utilisation de mesures objectives est d'ailleurs un obstacle majeur à la découverte d'interventions efficaces (Berry-Kravis *et al.*, 2018). Cependant, la metformine, une molécule nouvellement étudiée pour le SXF, semble démontrer des résultats très prometteurs.

2.4 La metformine

2.4.1 Mécanisme et pertinence de la metformine dans le SXF

La metformine est l'antihyperglycémiant le plus utilisé dans le traitement du diabète de type 2 (Madsen *et al.*, 2019). Son mécanisme d'action consiste principalement à modérer le niveau d'IGF-1, une protéine synthétisée par le foie qui active les voies de signalisation PI3K et ERK et qui est impliquée dans la prolifération cellulaire et la plasticité synaptique (Cardona-Gomez *et al.*, 2001; Figure 8). La protéine IGF-1 est une protéine dont la traduction est normalement réprimée par la protéine FMRP. Dans le SXF, le déficit en FMRP mène à une surproduction d'IGF-1, provoquant ainsi une hyperactivation des voies de signalisation (Monyak *et al.*, 2017). La metformine inhibe la production d'IGF-1 de deux façons; elle contrôle l'absorption du glucose et elle normalise la sécrétion de l'insuline (Anisimov et Bartke, 2013). Des données préliminaires suggèrent que par la diminution de la production d'IGF-1, la metformine permettrait de restaurer l'excitabilité corticale et de stimuler les fonctions cognitives dans le SXF.

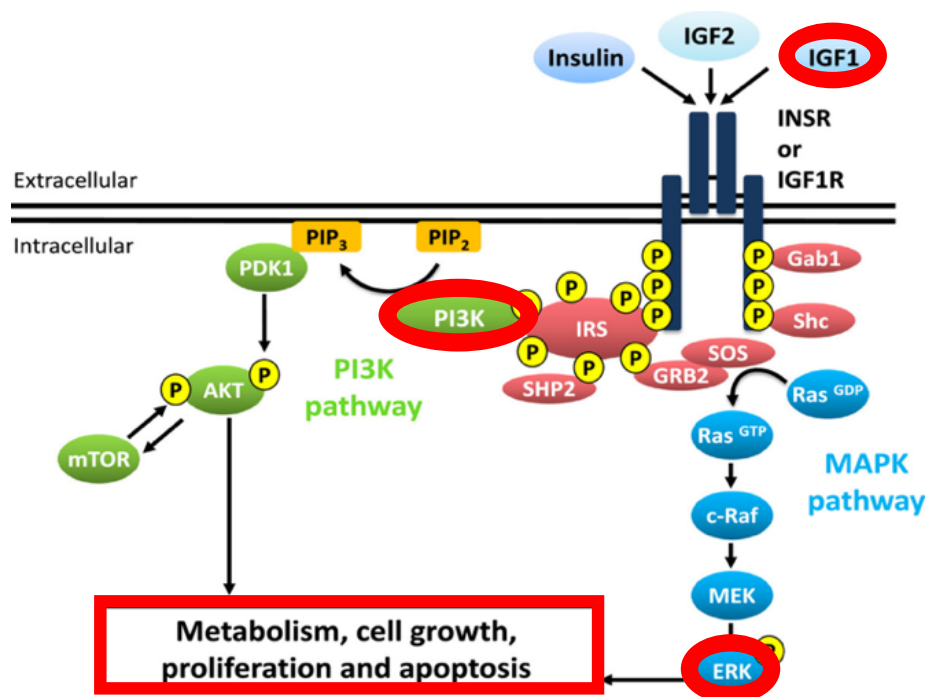


Figure 8. Représentation de la signalisation IGF-1/insuline. Des voies de signalisation sont activées en présence d'IGF-1, notamment ERK et PI3K, qui ont un rôle essentiel dans la synthèse protéique (figure tirée de Griffeth *et al.*, 2014).

2.4.2 Aperçu de la metformine (Merk Santé Canada, 2017)

2.4.2.1 Origines et caractéristiques chimiques

Le glucophage, dont le nom propre est *chlorhydrate de metformine*, est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant chez l'humain et chez l'animal diabétique, mais uniquement en présence de sécrétion d'insuline. Sa formule chimique est $C_4H_{12}ClN_5$ et sa formule développée est montrée à la Figure 9.

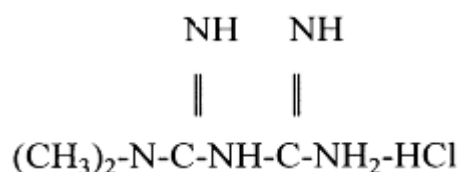


Figure 9. Formule développée de la metformine.

2.4.2.2 Métabolisme

La metformine n'est pas métabolisée; ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique est d'environ de 1 à 2 µg/mL à l'équilibre. La metformine est rapidement excrétée par le rein (clairance rénale de 450 mL/min) sous forme inchangée et est éliminée dans les fèces et l'urine. Aucune accumulation du médicament ni de métabolites de la metformine dans l'organisme n'ont été observés.

2.4.2.3 Régime posologique

La metformine est habituellement administrée à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour.

2.4.2.4 Indications connues

1. Adultes de 18 ans et plus souffrant de diabète de type 2

2.4.2.5 Contre-indications

1. Diabète mellitus instable ou insulino-dépendant (type 1);
2. Antécédents d'acidose lactique;
3. Altération de la fonction rénale;
4. Consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique;
5. Dysfonction hépatique grave;
6. Administration intravasculaire de produits de contraste iodés;
7. Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie (insuffisance cardiorespiratoire);
8. Présence de facteurs de stress physiologiques (infection, blessure, intervention chirurgicale);
9. Déshydratation grave;
10. Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine;
11. Grossesse et allaitement.

2.4.2.6 Interactions médicamenteuses

1. *Glyburide*;
2. *Furosémide*;
3. *Nifédipine*;
4. *Agents cationiques* : Concurrence pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein;
5. *Autres médicaments* :
 - a. L'emploi de médicaments qui tendent à accroître la glycémie et qui peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique;
 - b. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui peuvent diminuer la glycémie.

2.4.2.7 Effets indésirables

Système/ Emplacement	Symptômes
Général	Acidose lactique (< 1/10 000 et cas isolés)
Appareil digestif	Diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence, anorexie, sécheresse de la bouche, dyspepsie, trouble gastrique, ulcère gastrique.
Appareil circulatoire	-Baisse de concentration sérique de vitamine B12 (9 % des patients) -Diminution de l'absorption de la vitamine B12 ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$)
Fonction hépatique	Anomalie fonctionnelle hépatique ou hépatite (< 1/10 000 et cas isolés)
Peau et annexes cutanées	Érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, urticaire (< 1/10 000 et cas isolés)
Organes des sens	Altération du goût

Tableau 3. Effets indésirables de la metformine tels que rapportés dans les études cliniques.

2.4.3 Étude chez la drosophile

En 2017, Monyak et ses collaborateurs ont étudié le modèle de la drosophile (communément appelée mouche à fruits) afin de quantifier l'activation de différentes voies de signalisation. Il a été montré que chez les drosophiles dFmr1-KO, la voie de signalisation de l'insuline était hyperactive, provoquant une synthèse exagérée de la protéine *drosophile insulin-like peptide 2* (Dilp2), l'homologue de la protéine IGF-1 chez l'humain. Dans cette même étude, l'effet d'un traitement de metformine sur différentes formes de mémoires chez les dFmr1-KO a été étudié. Un groupe de mutants dFmr1-KO expérimental nourri avec des aliments contenant 10 à 30 microns de metformine pendant une journée a été comparé avec un groupe de mutants dFmr1-KO traité avec un placebo. Les résultats ont montré une amélioration significative de la mémoire court-terme ($p < 0.001$), long-terme ($p < 0.001$) et olfactive ($p < 0.0001$) dans le groupe expérimental traité à la metformine. Ces résultats encourageants ont ouvert la voie à des études chez le mammifère.

2.4.2 Étude chez le modèle murin

L'étude préclinique de Gantois et ses collaborateurs (2017) avait pour objectif de démontrer les bénéfices thérapeutiques de la metformine chez les souris Fmr1-KO. Dans cette étude, plusieurs caractéristiques associées au SXF ont été étudiées; la mGluRs-dependant LTD, la traduction excessive des ARNm, l'hyperactivation de la voie ERK, les anomalies dendritiques, la quantité de la protéine MMP-9, la macro-orchidie, les comportements répétitifs et le retrait social. Pour observer les effets thérapeutiques de la metformine sur ces déficits, des souris adultes saines et Fmr1-KO ont été traitées avec une dose de 200 mg de metformine ou avec un placebo sur une période de 10 jours. Plusieurs résultats concluants ont été observés chez les souris Fmr1-KO traitées à la metformine, contrairement aux souris saines et aux souris Fmr1-KO traitées avec le placebo; d'abord, une diminution de l'hyperactivation d'ERK ($p < 0.01$), une normalisation de la LTD et une réduction de la traduction des ARNm ($p < 0.01$) ont été constatées. Ces effets ont par le fait même mené à une diminution du niveau de MMP-9 ($p < 0.01$) et à une correction des anomalies dendritiques. Ensuite, une réduction partielle de la macro-orchidie a été

observée ($p < 0.01$). Finalement, il y a eu suppression des comportements répétitifs ($p < 0.001$) chez les souris Fmr1-KO traitées à la metformine. Ces résultats positifs, notés à la fois sur le comportement, mais aussi sur des altérations biochimiques et neurophysiologiques typiques du SXF, suggèrent fortement que la metformine puisse corriger certains des mécanismes causalement impliqués dans le phénotype cognitif et comportemental du SXF.

2.4.5 Études chez l'humain

Suite aux résultats positifs obtenus dans les études précliniques, Dy et ses collaborateurs (2018) ont mené une étude de cas où 7 patients atteints du SXF ont reçu un traitement de metformine. Le but de l'étude était de documenter les améliorations comportementales (agressivité, irritabilité, hyperactivité, réponse sociale, stéréotypie, trouble du langage et retrait social) et métaboliques (perte de poids et taux de glucose) à la suite d'un traitement de metformine. La distribution des participants était très hétérogène; six participants masculins âgés entre 4 et 31 ans, ainsi qu'une femme de 60 ans ont été recrutés pour participer à cette étude. De ces 7 participants, 5 avaient un problème d'obésité, dont un homme de 18 ans qui était également atteint de diabète de type 2. Chaque participant a reçu un traitement de metformine selon une dose (allant de 50 mg à 1000 mg, 2 fois par jour) et une période (d'au moins 6 mois) spécifiques à ses besoins, son âge et son poids. Les changements comportementaux étaient quantifiés à l'aide de l'ABC-C-FX et les changements métaboliques étaient décrits suite à un examen médical. Les résultats ont démontré des améliorations notables chez tous les patients en ce qui concerne les comportements atypiques. Plus spécifiquement, une réduction des scores à l'ABC-C-FX a été observée au niveau de l'irritabilité, de la réponse sociale, de l'hyperactivité et du retrait social. De plus, des améliorations au niveau du langage ont été rapportées par les proches. Au niveau métabolique, une perte de poids significative a été relevée chez 4 des 5 patients atteints d'obésité. Finalement, aucun participant n'a souffert d'effets secondaires liés à la metformine.

Très récemment, une nouvelle étude de cas a été menée par Biag et ses collaborateurs (2019) chez neuf enfants atteints du SXF âgés entre 2 et 7 ans. Cette étude visait elle aussi à documenter les améliorations comportementales et développementales d'un traitement avec la metformine. Ici encore, les modalités du traitement (dose et durée), étaient déterminées selon les besoins particuliers de chaque enfant, et l'ABC-C-FX était utilisé afin de mesurer les changements comportementaux. Les résultats ont montré des améliorations significatives aux sous-domaines de la léthargie ($p=0.04$) et de la stéréotypie ($p=0.01$). L'échelle de Mullen a quant à elle été utilisée pour mesurer quatre domaines de l'apprentissage : le raisonnement visuel, la compréhension du langage, l'expression du langage et la motricité fine. Les résultats ont démontré que la prise de metformine était associée à des améliorations développementales dans l'ensemble de ces domaines (tous $p<0.04$).

2.4.6 Conclusions des études sur la metformine

Les résultats des études précliniques sur la metformine menées chez la drosophile et la souris ont amené la communauté scientifique à s'y intéresser comme intervention pharmacologique pour le traitement du SXF. Cependant, les données cliniques actuelles soutenant son efficacité auprès de patients SXF demeurent limitées. Celles-ci consistent principalement d'études de cas; l'échantillon faible (n de 7 et 9 respectivement), et les mesures utilisées pour évaluer la réponse au traitement sont subjectives. Les résultats de ces études sont néanmoins encourageants, et incitent à investiguer si un traitement de metformine peut s'avérer sécuritaire et efficace pour diminuer les symptômes comportementaux cognitifs chez une clientèle SXF sans problème d'obésité et normoglycémique. La présente étude vise ainsi à évaluer l'innocuité de la metformine, ainsi que son efficacité telle qu'évaluée par des instruments de mesure traditionnels (questionnaires), complétés par l'utilisation de mesures électrophysiologiques prometteuses, dont l'EEG et la SMT.

3. Objectifs et hypothèses

3.1 Objectifs primaires

Les objectifs primaires de l'étude sont :

1. Estimer l'innocuité de la metformine chez les personnes normoglycémiques atteintes du SXF;
2. Évaluer l'efficacité de la metformine à réduire le niveau d'IGF-1;
3. Évaluer l'efficacité de la metformine à améliorer les comportements aberrants tels qu'évalués par le score total de l'ABC-C-FX.

3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

1. Évaluer l'efficacité de la metformine à réduire le score des différentes sous-échelles de l'ABC-C-FX;
2. Évaluer l'efficacité de la metformine à améliorer les fonctions exécutives et l'attention, telles que mesurées avec le BRIEF et le KiTAP;
3. Déterminer les effets de la metformine sur la neurophysiologie du SXF telle que mesurée par l'EEG et la SMT.

3.3 Hypothèses

Les hypothèses de l'étude sont :

1. La metformine sera bien tolérée chez les patients normoglycémiques atteints du SXF;
2. Le traitement diminuera la quantité de la protéine IGF-1;
3. La metformine améliorera le comportement aberrant;
4. La metformine améliorera les fonctions exécutives et l'attention;
5. Une amélioration des mécanismes inhibiteurs sera associée au traitement.

4. Méthodologie

4.1 Devis de recherche

Pour répondre à nos objectifs, une étude quasi-expérimentale, non-randomisée, avec un traitement pharmacologique administré sur une période de 9 semaines a été menée selon une méthode avant/après afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la metformine. Une dose croissante de metformine a été administrée selon la posologie suivante afin de réduire les risques d'effets secondaires gastrointestinaux : metformine 250 mg oral deux fois par jours (matin et soir) pour 1 semaine, suivi de 500 mg oral deux fois par jour (matin et soir), pour 8 semaines. Durant cette étude, la dose quotidienne maximale de 2.55 g n'a jamais été atteinte et ce médicament a été pris avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

4.2 Population à l'étude, recrutement et échantillon

La population de notre étude sont les patients atteints du SXF fréquentant la Clinique SXF du CHUS, qui est dirigée par le Dr François Corbin. Le recrutement des participants se faisait sur une base volontaire lors des visites de suivi avec les patients, durant lesquelles l'étude était présentée. La méthode d'échantillonnage utilisée dans le recrutement des participants de cette étude est donc un échantillonnage de convenance. Un test-t avec un niveau de signification statistique de 5% a été utilisé et une taille d'échantillon de 13 a été calculée afin d'obtenir une puissance de 80% pour détecter une différence de 18 points au score total de l'ABC-C-FX. Avec un taux d'abandon de 20%, 16 participants devaient être recrutés. Au final, 15 participants ont été recrutés et 14 d'entre eux ont complété l'étude.

4.3 Critères d'admissibilité

4.3.1 Critères d'inclusion

1. Homme ou femme;
2. Âgés entre 10 et 45 ans;
3. Avoir un index de masse corporelle (IMC) minimal de 18.3;

4. Avoir un diagnostic moléculaire positif (documenté par Southern blot et/ou PCR) pour le SXF;
5. Être accompagné de son répondant qui peut être le titulaire de l'autorité parentale, son tuteur (pour le mineur) ou son mandataire (pour le majeur inapte);
 - a. Identifier un aidant qui passe au moins 6 heures par jour avec le participant, le répondant et l'aidant peuvent être la même personne.

4.3.2 Critères d'exclusion

1. Grossesse / Allaitement;
2. Intolérance antérieure à la metformine;
3. Histoire antérieure d'acidose lactique;
4. Pathologie gastrique/ rénale / hépatique / bilan hépatorénal perturbé;
5. Toute autre condition médicale aiguë;
6. Utilisation concomitante des inhibiteurs de l'ECA;
7. Modification au traitement psychoactif dans les 6 dernières semaines.

4.4 Variables d'innocuité et instruments de mesure

Instrument	Variable	Mesure
Évaluation clinique (Symptômes/signes)		Nombre de sujets
	Effets indésirables par système	Relation avec la metformine de 1 à 5 (non liée à fortement liée)
		Sévérité (de légère à sévère)
Analyses de laboratoire (prélèvements sanguins)	Hémoglobine glyquée (HbA1C)	Le changement en absolue
	Créatinine sérique (Cr)	
	Alanine aminotransférase (Alt)	

Tableau 4. Les variables d'innocuité et leurs instruments de mesure.

5.4.1 Effet indésirable

Un effet indésirable désigne toute apparition ou aggravation d'un symptôme, signe ou condition médicale, associé dans le temps au traitement de recherche, qui n'est pas nécessairement en lien de causalité avec ce médicament. Les changements importants dans les analyses de laboratoire sont considérés comme un effet secondaire seulement lorsqu'elles sont associées à des symptômes ou des signes cliniques significatifs nécessitant ou non un traitement. Par ailleurs, un effet indésirable grave désigne toute manifestation d'ordre médical à une dose quelconque qui soit, entraîne le décès du sujet, met sa vie en danger, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, entraîne une invalidité/incapacité permanente ou importante ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale.

Tout effet indésirable référé connu (tableau 3) ou inconnu auparavant, a été documenté selon sa sévérité (légère, modérée ou sévère), son lien avec la metformine (de 1=Léger à 5=Très grave), ainsi que la date et la durée. La méthode d'évaluation ainsi que la gestion des effets indésirables sont décrites plus bas.

4.4.1.2 Gestion des effets indésirables reliés à la metformine

Pendant l'étude, les participants pouvaient contacter à tout moment les membres de notre équipe de recherche (les coordonnées sont fournies dans le formulaire de consentement). Chaque effet indésirable était traité de façon appropriée, en fonction de la sévérité, ce qui pouvait inclure; 1) une observation, 2) un arrêt temporaire ou complet du traitement, 3) un traitement médical pour l'effet secondaire ou 4) une hospitalisation

L'apparition d'un effet indésirable non relié à la metformine nécessite un suivi rapproché et une évaluation clinique à chaque visite. Tout effet indésirable a été documenté ainsi que l'action ou l'intervention faite.

4.4.2 Analyses de laboratoire (prélèvements sanguins)

Les analyses ont été faites au laboratoire de biochimie et d'hématologie du CHUS de Fleurimont par une technicienne de laboratoire professionnelle. Un bilan sanguin de base comprenant HbA1C, Cr et ALT a été fait lors de la visite de recrutement ou de la première visite afin de vérifier l'éligibilité des participants. Le même bilan biochimique a été fait lors de la dernière visite afin de démontrer la tolérance à la metformine et de déterminer les changements biochimiques survenus suite au traitement. L'hémoglobine glyquée indique le niveau de sucre, la créatinine donne des informations sur la fonction rénale et l'alanine aminotransférase permet la détection de problèmes reliés au foie.

4.4.2.1 Gestion des effets indésirables reliés aux prélèvements

Bien que les prises de sang ne causent pas de problèmes graves pour la plupart des gens, elles peuvent entraîner un petit écoulement sanguin après le retrait de l'aiguille, un léger malaise sous forme d'étourdissement ou un petit hématome local. Pour minimiser ces désagréments, les individus étaient assis pendant le prélèvement et étaient invités à le demeurer pendant cinq minutes après celui-ci. Les phlébotomies ont été réalisées au Centre de recherche du CHUS par une infirmière qualifiée afin de minimiser les désagréments énumérés ci-dessus. Si le participant ressentait un inconfort durant le prélèvement, l'infirmière n'avait qu'à informer Dre Çaku. Cette dernière lui indiquait la procédure à suivre selon les symptômes ressentis. Dre Çaku s'occupait également du suivi auprès de ces patients.

4.5 Variables d'efficacité et instruments de mesure

Objectifs	Instrument	Variable	Mesure
Primaires	Analyse de laboratoire	IGF-1	Le changement en absolue
	ABC-C-FX	Le changement du comportement	58 items 0-3 points/item
Secondaires	Sous-échelles ABC-C-FX	Le changement à : l'irritabilité, l'hyperactivité, la léthargie, le retrait social, la stéréotypie et le discours inapproprié	58 items 0-3 points/item

	BRIEF	Le changement dans les fonctions exécutives	86 questions 1-3 points/item
	KITAP	L'attention : Alerte et inhibition	2 sous-tests, temps de réaction
	EEG	L'amplitude des potentiels évoqués auditifs	Ondes N1/P2 et MMN
	SMT	L'inhibition et l'excitation intracorticle	Batterie SMT standard (8 mesures)

Tableau 5. Les variables d'efficacité et leurs instruments de mesure.

4.5.1 Quantité de la protéine IGF-1

La protéine IGF-1 a été quantifiée grâce à un prélèvement sanguin. IGF-1 a été analysé afin d'évaluer la capacité de la metformine à diminuer les taux d'IGF-1 suite au traitement.

4.5.2 Score total à l'ABC-C-FX et scores aux sous-échelles

L'ABC-C-FX a une bonne fiabilité (coefficient alpha de 0.83) et comme mentionné plus tôt, il est considéré comme l'étalon d'or pour évaluer l'efficacité des médicaments au niveau du comportement aberrant chez les enfants et les adultes atteints du SXF (Sansone *et al.*, 2012). Il évalue le score de chacune des sous-échelles : irritabilité, hyperactivité, léthargie, retrait social, stéréotypie et discours inapproprié, ainsi que le score total. Il a été complété par le même répondant avant et après le traitement et le temps nécessaire requis pour remplir ce questionnaire est d'environ 20 minutes.

4.5.3 Évaluation des fonctions exécutives (BRIEF)

Le BRIEF est reconnu pour bien identifier les profils exécutifs particuliers, par exemple les individus avec le TDA/H ou le TSA (Isquith *et al.*, 2004). Ce questionnaire a aussi une excellente consistance interne (alpha de Cronbach de 0.97). Le BRIEF a été administré au début et à la fin de l'étude pour vérifier l'effet du médicament. Ce questionnaire prend de 20 à 30 minutes.

4.5.4 Évaluation de l'attention (KiTAP)

Deux tâches du KiTAP ont été choisies pour cette étude puisqu'elles ont montré une très bonne reproductibilité avec le SXF (Knox *et al.*, 2012). L'alerte (reproductibilité de 0.89) consiste à appuyer sur la touche lorsqu'une sorcière apparaît, alors que le test d'inhibition Go-Nogo (reproductibilité de 0.88) comporte deux stimuli visuels (un chat et une chauve-souris), et le participant doit seulement appuyer sur la touche quand la chauve-souris apparaît. Incluant les explications et les prétests, cette procédure dure environ 15 minutes.

4.5.5 Électroencéphalogramme (EEG)

La séance d'EEG consistait en la présentation d'un protocole de type *oddball* auditif reprenant les paramètres importants d'une étude illustrant les déficits d'habituation chez le SXF (Ethridge *et al.*, 2016), auquel un son déviant fût ajouté afin d'induire une onde MMN. Lors de la séance d'EEG, des stimuli sonores de 65 décibels ont été présentés aux participants par des haut-parleurs situés à 1m de distance, à hauteur auditive. La séquence qui a été utilisée dans ce protocole était composée de cinq stimuli sonores; 4 sons répétitifs (tonalité pure de 1000Hz), qui étaient aléatoirement suivis d'un cinquième son identique ou différent (son déviant; tonalité pure de 1500Hz). L'intervalle entre les stimuli d'une séquence était de 1000ms et l'intervalle entre les séries variait aléatoirement entre 1250 et 4000ms. La séquence fût répétée 180 fois, où 180 essais d'habituation et 72 présentations aléatoires du stimulus déviant ont été enregistrés. Pendant la pose du casque EEG et la stimulation auditive, les sujets regardaient un film d'animation muet sur un écran pour les garder calmes et immobiles. L'enregistrement fût réalisé avec un casque de 32 électrodes (*BrainVision acticap*) relié au logiciel « *BrainRecorder* ». Les données EEG étaient conservées sur un ordinateur pour les analyses ultérieures. Avec la pose du casque, la durée de la séance d'EEG est d'environ une heure.

4.5.6 Stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

Durant la séance de SMT, les participants étaient installés confortablement dans un fauteuil. Tout d'abord, trois électrodes auto-adhésives étaient apposées sur la main droite du

participant, et celle-ci était placée sur un oreiller afin de permettre à la main de rester au repos. Ensuite, des lunettes de neuronavigation étaient installées, permettant à un neuronavigateur relié à un ordinateur Macintosh d'enregistrer la région du cortex moteur primaire la plus répondante (appelée *hot spot*). Le *hot spot* est la région cérébrale servant de référence pour les stimulations SMT suivantes. Un appareil *Magstim BiStim-2* avec un filament de stimulation en forme de 8 avec deux bobines de 70mm de diamètre était utilisé. Les PÉM étaient enregistrés avec l'interface *PowerLab 4/30* connecté à un ordinateur Macintosh et le programme *Scope 4* permettait l'analyse des PÉM. Le protocole de SMT de cette étude visait à évaluer l'activité des mécanismes inhibiteurs (GABA) et excitateurs (glutamate) au niveau du cortex. Les neurotransmetteurs GABAergiques reflètent l'activité des récepteurs post-synaptiques GABA_A et GABA_B, alors que les neurotransmetteurs glutamatergiques reflètent l'activités des récepteurs post-synaptiques NMDA (Sanger *et al.*, 2001; Ziemann *et al.*, 1998). Dans ce protocole, les différentes mesures d'inhibition et d'excitation cérébrales ont été acquises à raison de 15 échantillons chacun (Annexe 1). La durée totale de la séance de SMT était de 30 à 45 minutes.

4.5.6.1 Les mesures de SMT

Le seuil moteur (*resting motor threshold; rMT*) était la première mesure acquise, puisque celle-ci sert de référence pour calibrer l'intensité des autres mesures. Le rMT représente l'intensité minimale nécessaire pour provoquer un PÉM d'au moins 50µV dans 5/10 essais consécutifs suite à la stimulation du cortex moteur primaire. Par la suite l'intensité du stimulus test (TS) était établit individuellement pour chaque participant afin d'induire une réponse moyenne d'environ 1mV (sommet à sommet), ce qui correspond à environ 125% du rMT. Les paramètres utilisés pour la majorité des différentes mesures combinent le stimulus de conditionnement (CS), qui correspond à 70% du seuil moteur, et le TS, qui correspond à 125% du seuil moteur. Dépendamment de l'ordre et de l'intervalle entre les deux stimuli, les impulsions de SMT provoquent un effet facilitateur ou inhibiteur. Les mesures de facilitation comprennent 1) la facilitation intracorticale (*ICF*; CS-TS, 10 et 15ms d'intervalle) et 2) la facilitation intracorticale à intervalle court (*SICF*, TS-CS, 3ms

d'intervalle). Les mesures d'inhibition comptent 1) l'inhibition intracorticale à intervalle court (*SICI*, CS-TS, 2-4ms d'intervalle) et 2) l'inhibition intracorticale à intervalle long (*LICI*, TS-TS, 100 et 220ms d'intervalle). La dernière mesure, la période de silence corticale (*CSP*), n'utilise qu'une seule impulsion, le TS, administré pendant l'exécution d'une contraction musculaire correspondant à 20% de la force maximale. La durée de suppression de l'activité musculaire induite par la stimulation reflète les mécanismes inhibiteurs corticaux et spinaux combinés.

4.6 Déroulement de l'étude

4.6.1 Visite de recrutement (V0)

Pour les individus qui étaient intéressés à participer au projet de recherche, une première visite de recrutement a été planifiée au Centre de Recherche de CHUS. Lors de ce rendez-vous, le protocole et le formulaire de consentement ont été expliqués en détails. Après s'être assuré de la bonne compréhension du projet, le formulaire de consentement a été signé par le représentant légal (si majeur) ou le titulaire de l'autorité parentale (si mineur) du participant. Une anamnèse complète du participant ainsi qu'un examen physique complet ont été réalisés. Enfin, le participant a eu ses premiers prélèvements sanguins afin de s'assurer de son éligibilité.

4.6.2 Visite 1 (V1)

Au cours de cette visite, une anamnèse sommaire pour vérifier s'il y a eu des changements depuis la dernière visite, puis un examen physique sommaire comprenant les signes vitaux et le poids ont été réalisés. L'aidant et le participant ont réalisé les tests (ABC-C-FX, BRIEF K1TAP, EEG et SMT). Seuls les participants répondant à tous les critères d'inclusion ont reçu la metformine. Les boîtes de metformine ont été récupérées à la pharmacie du CR-CHUS et distribuées au participant. La posologie, la voie d'administration, les effets indésirables connus, la conduite à tenir lors de la survenue de ces dernières et l'importance de la bonne observance au traitement ont été expliqués. Le représentant a ainsi reçu une boîte de 18 (4 comprimés excédentaires) comprimés de metformine 250 mg et une boîte de 120

comprimés de metformine 500 mg (8 comprimés excédentaires), avec une étiquette de posologie apposée sur la boîte, ainsi que les coordonnées de Dre Çaku, à contacter au besoin. Il est important de noter que dans le cas des participants venant de l'extérieur de l'Estrie, les V0 et V1 ont été condensées en une seule visite.

4.6.3 Suivis téléphoniques 1 et 2 (T1 et T2)

Un premier suivi téléphonique a été réalisé auprès de l'aidant après la première semaine de traitement et un deuxième suivi téléphonique fût réalisé après la cinquième semaine de traitement afin d'évaluer les effets indésirables, l'observance au traitement et le désir de poursuivre l'étude, tout en répondant à leurs questions ou inquiétudes. L'aidant pouvait à tout moment nous contacter par téléphone si le participant présentait des effets secondaires ou pour toutes autres questions.

4.6.4 Visite 2 (V2)

La deuxième visite a été planifiée neuf semaines après la V1. Lors de cette visite, une évaluation clinique a été menée pour s'assurer qu'aucun effet indésirable n'est survenu et que le participant a été assidu dans la prise des comprimés. Un examen médical et les bilans sanguins ont été effectués de nouveau. Finalement, le participant et l'aidant ont réalisé tous les tests (ABC-C-FX, BRIEF, KiTAP, EEG et SMT) une seconde fois afin de comparer ces résultats aux résultats obtenus avant le traitement.

4.6.5 Suivi téléphonique 3 (T3)

Un dernier suivi téléphonique a été effectué trois semaines après la V2 pour évaluer si des effets indésirables étaient survenus après l'arrêt du traitement.

4.7 Analyses statistiques

Les moyennes de chacune des variables (prélèvements sanguins, ABC-C-FX, BRIEF, KiTAP, EEG et SMT) ont été comparées avant et après le traitement. Étant donné que la taille d'échantillon est limitée (n=14), des tests non paramétriques des rangs signés de Wilcoxon

ont été utilisés. Étant donnée la nature exploratoire de la recherche, un alpha de 0.05 (non-corrigé) fût considéré comme critère de signification statistique.

5. Résultats

5.1 Caractéristiques des participants

Caractéristiques	
N	14
Sexe	
Hommes	11
Femmes	3
Âge (moyenne; ÉT)	31; 8,14
Nombre de médicaments psychotropes	
Aucun	10
1 ou 2	3
2 et plus	1
Médication psychotrope	
Antidépresseur(s)	1
Antipsychotique(s)	3
Anxiolytique(s)	1
Psychostimulant(s)	3
Diagnostic moléculaire	
Mutation complète	12
Mosaïque	2

Tableau 6. Caractéristiques des participants.

5.2 Innocuité de la metformine

5.2.1 Effets indésirables rapportés

Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté (n=14). Les effets secondaires rapportés se retrouvent dans le tableau 7, ainsi leur relation avec la metformine et leur sévérité; les effets secondaires notés se limitaient à de légers troubles intestinaux et à de la fatigue. Un participant a été retiré de l'étude suite à un épisode de diarrhée survenue quelques jours après l'augmentation de la dose.

Effet indésirable	N de sujets	Relation avec metformine (1 à 5) pour chaque évènement					Sévérité (légère à sévère)
		1	2	3	4	5	
Diarrhée	3	✓	✓	✓			Légère
Constipation	1	✓					Légère
Fatigue	2	✓	✓				Légère

Tableau 7. Caractéristiques des effets indésirables rapportés suite au traitement de metformine.

5.2.2 Analyses de laboratoire

Les résultats du test non-paramétrique des rangs signés de Wilcoxon montrent une diminution significative pour l'HbA1C ($n=14$; $p=0.005$), mais aucun épisode d'hypoglycémie n'a été rapporté. Les analyses effectuées sur les autres marqueurs, Cr ($n=14$) et Alt ($n=14$), n'ont montré aucun changement significatif ($p=0.637$ et $p=0.552$ respectivement).

5.3 Efficacité de la metformine

5.3.1 IGF-1

Les résultats d'IGF-1 ($n=14$) ont démontré que la metformine n'a pas fait diminuer la quantité de la protéine IGF-1 de façon significative ($p=0.33$).

5.3.2 ABC-C-FX

Puisque le questionnaire administré est une version adaptée à la population SXF et que chaque individu était comparé à lui-même, les scores bruts ont été utilisés dans les analyses ($n=14$). Les résultats n'ont révélé aucun changement significatif de comportement suite au traitement ($p=0.637$), tel que mesuré par le score global de l'ABC-C-FX. De plus, les analyses effectuées pour chacune des sous-échelles n'ont démontré aucun changement post-traitement : irritabilité ($p=0.876$), hyperactivité ($p=0.473$), léthargie ($p=0.305$), retrait social ($p=0.318$), stéréotypie ($p=0.739$) et discours inapproprié ($p=0.905$). La Figure 10 rapporte les résultats de l'ABC-C-FX.

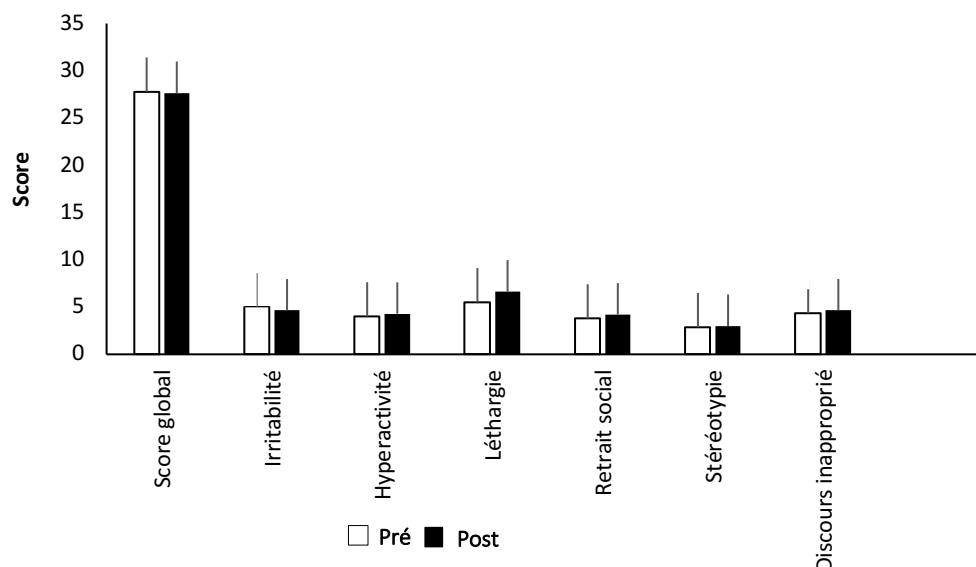


Figure 10. Résultats de l'ABC-C-FX. Les résultats représentent la moyenne des scores et les barres d'erreur indiquent l'erreur standard de mesure. Plus le score est élevé, plus les problèmes de comportement sont sévères.

5.3.3 BRIEF

Pour le questionnaire BRIEF, les scores brutes ont été transformés en scores t afin de normaliser les résultats en fonction de l'âge. Les analyses des scores avant/après ($n=14$) ont montré qu'aucun changement n'est survenu suite au traitement avec la metformine ($p=0.699$). Le résultat du score total est présenté à la Figure 11.

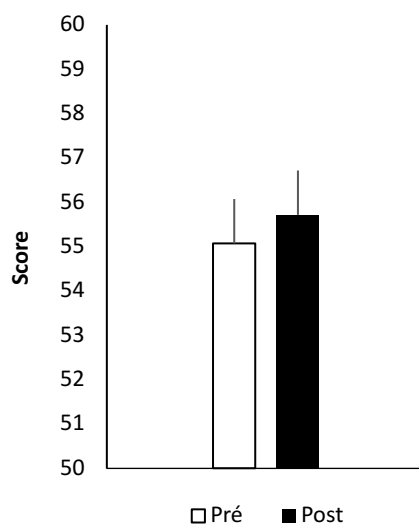


Figure 11. Résultat du BRIEF. Le résultat représente la moyenne des scores et les barres d'erreur indiquent l'erreur standard de mesure. Plus le score est élevé, plus les problèmes exécutifs sont sévères.

5.3.4 KiTAP

La tâche d'alerte du KiTAP mesure la rapidité du traitement de l'information. Pour cette tâche, la médiane des temps de réaction a été analysée ($n=13$), puisque celle-ci est moins vulnérable que la moyenne aux influences des valeurs extrêmes. Les résultats n'ont démontré aucun changement dans la vitesse de réaction suite au traitement ($p=0.600$). La tâche d'inhibition mesure quant à elle la capacité à inhiber les réponses. Le nombre de réactions erronées, le nombre d'omissions et la médiane des temps de réaction ont été analysés ($n=12$). Aucun de ces paramètres n'a montré de changement significatif après le traitement ($p=0.893$, $p=0.233$ et $p=0.530$, respectivement). La Figure 12 illustre les résultats obtenus pour la médiane aux tests d'alerte et d'inhibition du KiTAP.

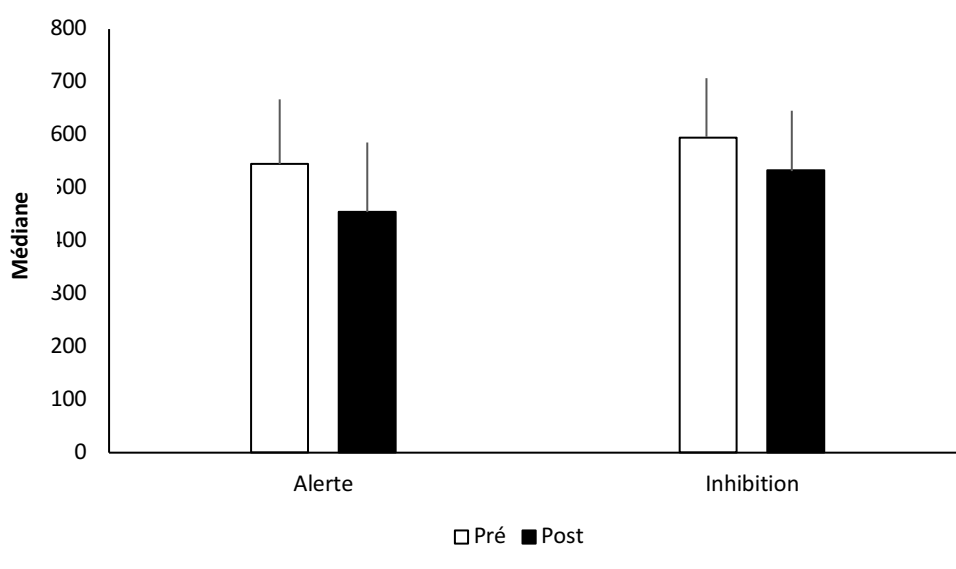


Figure 12. Résultats de la médiane aux tests d'alerte et d'inhibition du KiTAP. Les barres d'erreur indiquent l'erreur standard de mesure. Plus les médianes sont élevées, plus l'amélioration aux tâches était élevée.

5.3.5 EEG

Les données électrophysiologiques obtenues par EEG ($n=13$) ont montré que le processus d'habituation était présent avant ($p=0.001$) et après ($p=0.007$) le traitement, c'est-à-dire qu'il y avait une différence statistiquement significative dans l'amplitude du complexe N1/P2 entre le 1^{er} et le 2^e stimulus de la séquence (Figure 13). Cependant, la comparaison effectuée sur les deltas d'amplitude entre le 1^{er} et le 2^e stimulus a révélé qu'il n'y avait pas

de changement statistiquement significatif sur le niveau d'habituation après le traitement ($p=0.446$). Similairement, l'amplitude de l'onde MMN n'a pas changé de manière significative après le traitement ($p=0.861$).

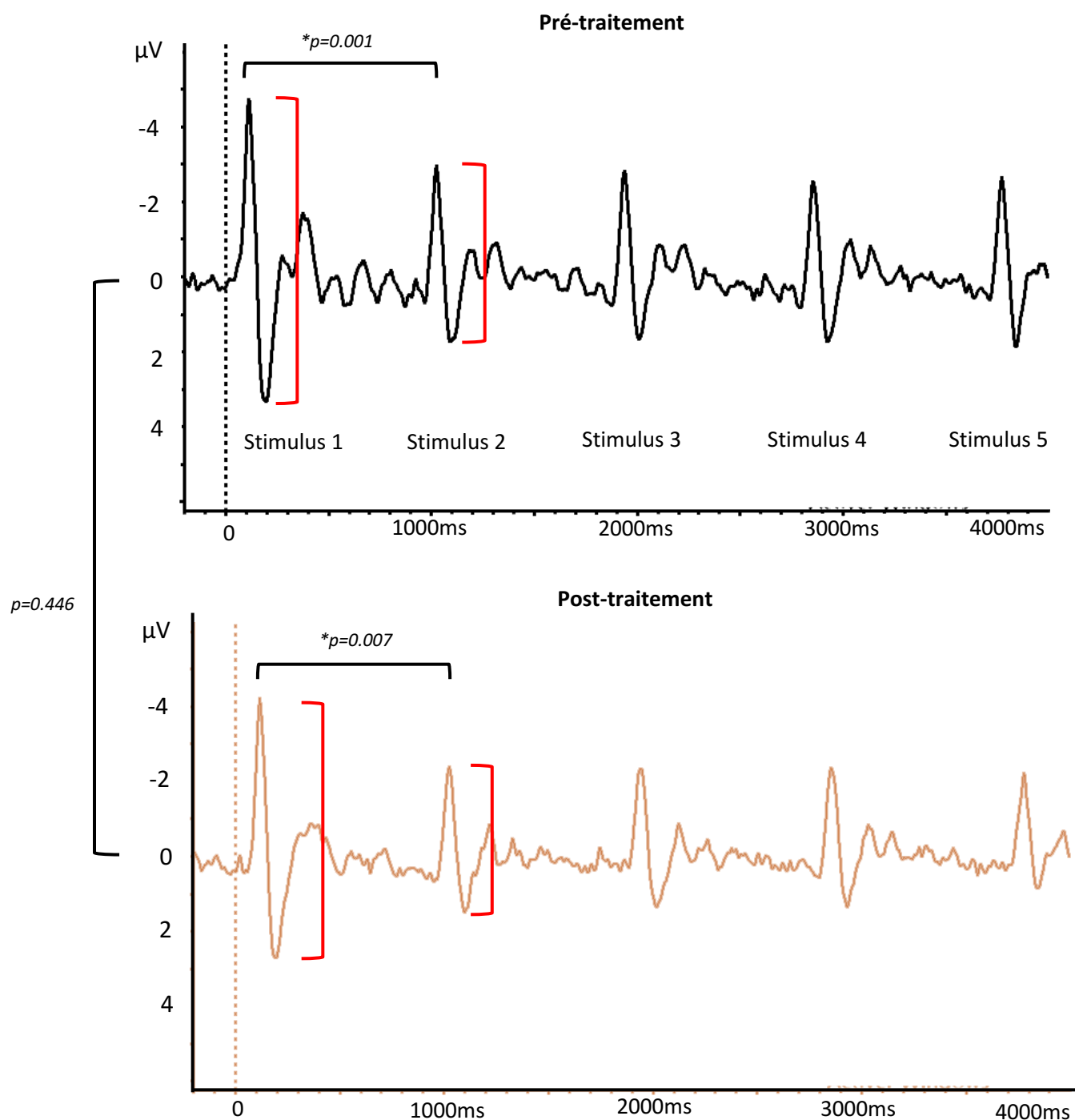


Figure 13. Résultats EEG de l'habituation. Une différence significative de l'amplitude entre le 1^{er} et le 2^e stimulus de la séquence est obtenue avant et après le traitement, mais il n'y a pas de différence significative dans l'amplitude suite au traitement de metformine. * $p<0.05$

5.3.6 SMT

Pour faciliter la présentation des résultats de la SMT et réduire le nombre de comparaisons statistiques, les mesures évaluant les mêmes mécanismes ont été amalgamées. Ainsi, les résultats de la SICI-2ms et de la SICI-4ms (récepteurs GABA_A), puis de la LICI-100ms et de la LICI-220ms (récepteurs GABA_B), et finalement de l'ICF-10ms et de l'ICF-15ms (récepteurs NMDA) ont été moyennés, pour un total de cinq mesures analysées. Les amplitudes de la SICI ($n=12$; $p=0.754$), de l'ICF ($n=12$; $p=0.53$) et de la SICF ($n=12$; $p=0.239$) n'ont pas démontré de changement significatif après le traitement. Cependant, les mesures impliquant le GABA_B ont montré des changements statistiquement significatifs; une diminution de l'inhibition a été observée sur la LICI ($n=12$; $p=0.017$; Figure 14), alors qu'une augmentation significative de la durée de la CSP a été observée ($n=10$; $p=0.007$; Figure 15).

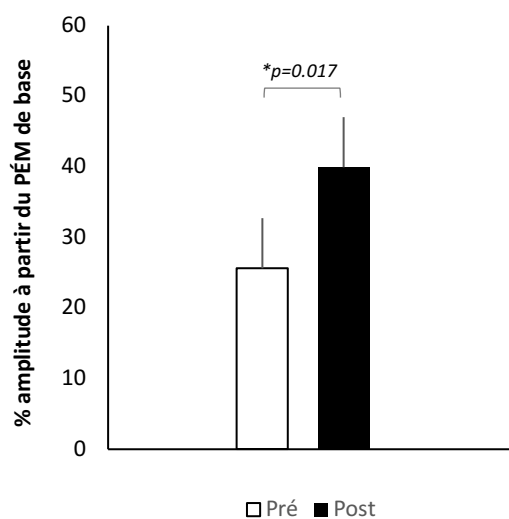


Figure 14. Résultats SMT de la LICI. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de mesure. $*p<0.05$

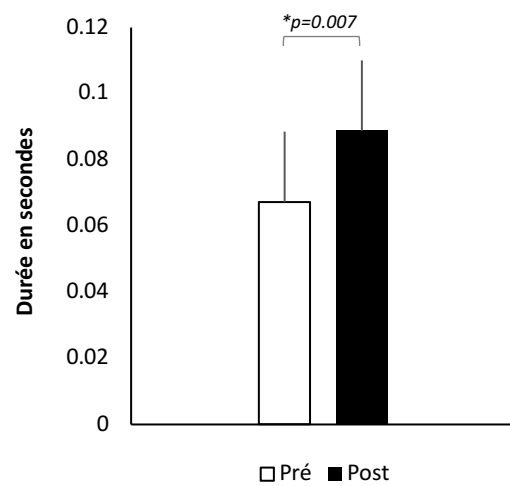


Figure 15. Résultat SMT de la CSP. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de mesure. $*p<0.05$

6. Discussion

Avec la découverte du gène FMR1 en 1991, les modèles animaux Fmr1-KO ont été développés afin de mieux comprendre les effets de l'absence de FMRP sur le développement et le fonctionnement cérébral. Depuis, les recherches pharmacologiques tentent de trouver des traitements qui permettraient non seulement de traiter la symptomatologie du SXF, mais aussi de corriger les mécanismes sous-jacents aux symptômes. Cependant, les essais cliniques menés jusqu'à présent n'ont pas rapporté de résultats concluants et aucun médicament n'est présentement reconnu comme traitement efficace dans le SXF.

La présente étude visait ainsi à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la metformine chez les individus SXF normoglycémiques, en plus d'investiguer ses effets sur les mécanismes inhibiteurs à l'aide de méthodes électrophysiologiques objectives. L'un des aspects problématique des essais cliniques chez le SXF concerne l'absence de mesures objectives permettant d'évaluer l'efficacité des traitements. En effet, pour l'instant, les mesures d'efficacité d'un traitement reposent essentiellement sur l'évaluation subjective de la sévérité des symptômes comportementaux de la part du clinicien ou des proches, des marqueurs qui sont peu liés avec les mesures objectives utilisées lors d'études précliniques. Or, l'avancement des connaissances quant à la neurophysiologie du SXF permet maintenant d'entrevoir l'utilisation de marqueurs objectifs pour mesurer la réponse aux interventions pharmacologiques pour le SXF. Puisque les symptômes les plus incapacitants de la maladie sont cognitifs, les indicateurs de changement au niveau cérébral sont d'un intérêt particulier. Dans le cadre de la présente étude, deux outils de neuroimagerie complémentaires ont été utilisés : l'EEG et la SMT, qui permettent de mesurer l'habituation, un mécanisme de base de l'apprentissage, la détection aux changements de l'environnement, ainsi que de mesurer les mécanismes intracorticaux régissant la balance de l'excitabilité cérébrale. Ces deux techniques ont été mises de l'avant lors d'études précédentes avec le SXF (Ethridge *et al.*, 2016; Knoth *et al.*, 2014; Morin-Parent *et al.*, 2019),

fournissant des marqueurs physiologiques faisant écho aux approches utilisées chez le modèle animal pour mesurer la réponse au traitement.

6.1 Innocuité de la metformine chez le SXF

Le taux de complétion de l'étude, les questionnaires d'effets secondaires, ainsi que les résultats des prélèvements sanguins démontrent que la metformine a été bien tolérée par les participants de l'étude; aucun effet secondaire grave n'a été rapporté, et un seul participant a été retiré de l'étude suite à une diarrhée, bien que la relation de l'évènement avec la metformine soit incertaine. Ensuite, la diminution significative d'HbA1c était un effet attendu suite au traitement étant donné que le rôle principal de la metformine est de diminuer le taux de sucre, d'où son utilisation dans le traitement du diabète de type 2 (Madsen *et al.*, 2019). Après avoir examiné les taux d'HbA1c de chaque participant individuellement, les résultats ont montré que le taux de la majorité des participants avait diminué (n=11), tout en demeurant dans les limites normales, et qu'aucun épisode d'hypoglycémie n'a été rapporté. D'ailleurs, Dy et ses collaborateurs (2018) avaient obtenu des résultats similaires, où la majorité de leurs participants atteints d'obésité avait eu une diminution de leur taux d'HbA1c (n=5). La metformine serait donc associée à des effets métaboliques bénéfiques pour les patients SXF avec un surpoids, et son utilisation paraît sécuritaire pour la population SXF en général.

6.2 IGF-1 comme indicateur d'engagement de la cible thérapeutique

Les données d'IGF-1 présentaient un aspect important de l'étude compte tenu des résultats antérieurs démontrant que les voies de signalisation de l'insuline sont altérées dans le SXF, résultant en une production exagérée de la protéine IGF-1 (Monyak *et al.*, 2017). Une modification du niveau de cette protéine est importante, car elle démontre l'engagement de la cible thérapeutique centrale à l'action de la metformine. Considérant la surabondance d'IGF-1 dans le SXF, et le mécanisme d'action présumé de la metformine, nous anticipions une diminution d'IGF-1. Or, cet effet n'a pas été observé dans la présente étude. Bien que contraire à nos hypothèses, ce résultat constitue néanmoins une avancée significative,

puisque les études de cas menées précédemment avec le SXF n'avaient pas analysé les effets de la metformine sur la protéine IGF-1 (Biag *et al.*, 2019; Dy *et al.*, 2018). De plus, une très récente méta-analyse de 11 études cliniques portant sur les effets de la metformine sur le taux d'IGF-1 chez différentes populations cliniques a permis de conclure que la metformine ne diminue pas la quantité de la protéine IGF-1 de façon significative chez l'humain, peu importe la durée du traitement, la dose administrée et l'âge des patients (Yang *et al.*, 2019). Ces nouvelles données permettent de mettre en contexte les résultats non-significatifs obtenus dans la présente étude quant à IGF-1, et suggèrent que d'autres marqueurs de réponse au traitement doivent être envisagés pour mesurer l'effet du traitement dans le cadre d'essais cliniques utilisant la metformine.

6.3 Mesure primaire de résultat : changements comportementaux mesurés par l'ABC-C-FX

L'ABC-C-FX est le questionnaire qui est utilisé dans la majorité des essais cliniques pour évaluer l'effet comportemental d'un traitement pharmacologique avec la population SXF (Berry-Kravis *et al.*, 2018; Sansone *et al.*, 2012). L'amélioration comportementale observée dans les études de cas précédemment publiées avec la metformine (Biag *et al.*, 2019; Dy *et al.*, 2018) n'a cependant pas été répliquée dans la présente étude, puisque qu'aucun des domaines de l'ABC-C-FX n'a montré de changement significatif. Cette absence d'effet pourrait être expliqué, du moins en partie, par le fait que la plupart des patients (n=12) avait déjà participé à d'autres essais cliniques par le passé. Les aidants ayant rempli l'ABC-C-FX étaient donc pour la plupart familiers avec ce questionnaire, ce qui a pu non seulement influencer leur capacité à distinguer les changements réels par rapport aux changements attendus, mais aussi à réduire l'effet placebo qui est généralement obtenu avec l'utilisation de cet instrument. Il est aussi possible que la durée de traitement ait été trop courte pour entraîner des changements comportementaux notables, considérant que l'étude clinique ayant obtenu une amélioration globale à l'ABC-C-FX avait une durée de traitement supérieure à 6 mois (Dy *et al.*, 2018). En effet, bien que les changements comportementaux soient un aspect prioritaire des traitements pharmacologiques, on peut présumer que ces

changements surviennent plus tardivement que les changements physiologiques sous-jacents (Berry-Kravis *et al.*, 2018). Il est donc important d'envisager la possibilité qu'un traitement d'une durée de neuf semaines n'ait pas permis de déceler de changements comportementaux, malgré de possibles effets sur la physiologie. Par ailleurs, malgré son statut « d'étalon d'or » pour les essais cliniques chez le SXF, la nature subjective de l'instrument rend son utilisation comme mesure de résultat primaire de moins en moins pertinente. D'ailleurs, afin de maximiser son efficacité clinique, il est recommandé d'utiliser cette mesure de façon complémentaire à d'autres instruments de mesure objectifs (Knox *et al.*, 2012), ce qui fût le cas dans la présente étude. Pour conclure, il est possible que malgré la sensibilité réputée de l'ABC-C-FX à détecter des changements comportementaux, la metformine n'ait pas eu d'effet notable sur le comportement aberrant de la population SXF.

6.4 Effet de la metformine sur les fonctions exécutives rapporté par le parent: BRIEF

Le BRIEF n'a été utilisé que dans une seule étude clinique avec la lovastatine et la minocycline chez les individus SXF, et les résultats n'ont pas démontré d'amélioration globale (résultats non-publiés). L'absence de résultats concluants dans la présente étude peut refléter différents éléments. D'une part, il est possible que le BRIEF ne dispose pas de la sensibilité nécessaire pour mettre en évidence des changements chez la population SXF dans le cadre d'un essai clinique. Malgré l'utilisation et la validation du BRIEF avec plusieurs populations cliniques, notamment le TDA/H, le TSA et la trisomie 21 (Davidson *et al.*, 2016; Liogier D'Ardhuy *et al.*, 2015; Leung *et al.*, 2016), sa validité devra être étayée par d'autres études pour démontrer sa pertinence clinique auprès de la population SXF. Alternativement, il est possible que les qualités psychométriques de l'instrument ne soient pas en cause et que l'absence de résultats significatifs témoigne d'une absence d'effet thérapeutique. Finalement, bien que ces deux hypothèses ne soient pas mutuellement exclusives, le fait que l'ABC-C-FX n'ait pas mis en évidence d'amélioration significative du comportement suggère qu'il est peu probable que des changements au niveau des

fonctions exécutives aient été présents, ou bien que les effets aient été de trop faible ampleur pour être détectés avec cet outil.

6.5 Effet de la metformine sur les fonctions exécutives telles que mesurées objectivement par tests psychométriques : résultats du KiTAP

Au départ, quatre épreuves du KiTAP devaient être incluses dans l'étude. Cependant, malgré des données de validation suggérant une bonne faisabilité (Knox *et al.*, 2012), deux de ces épreuves se sont avérées trop complexes pour être exécutées par certains participants. De plus, pour ceux qui étaient capables de les réaliser, le temps total du test était trop long; les participants perdaient leur concentration, et les résultats obtenus devenaient invalides. Ce sont donc les deux épreuves ayant été complétées avec le plus haut taux de succès qui ont été choisies pour les analyses. Bien que le KiTAP soit un outil puissant pour évaluer l'attention, son utilisation avec les participants s'est néanmoins révélée problématique dans la présente étude, puisque les tests n'ont pas tous pu être complétés et que les consignes n'étaient pas bien comprises, ce qui est en soi un indicateur des déficits attentionnels que présentent ces participants. De plus, malgré sa validation auprès de la population avec le SXF (Knox *et al.*, 2012), aucune étude n'a précédemment utilisé cet outil pour mesurer les changements cognitifs dans le cadre d'un essai clinique. Pour l'instant, son utilisation peu répandue, l'absence de résultats significatifs et l'incapacité de certains participants à compléter les tests tendent à indiquer que la pertinence clinique du KiTAP avec la population SXF devra être établie avec plus de rigueur afin d'être utilisé comme outil de mesure objectif pour mesurer l'effet d'un traitement sur les fonctions attentionnelles dans le cadre d'essais cliniques. Finalement, l'absence d'amélioration notable rapportée aux niveaux comportemental (ABC-C-FX) et exécutif (BRIEF) concorde avec la mesure objective de ces fonctions en laboratoire, où aucune amélioration significative de la cognition n'a été observée.

6.6 Habituation et détection du changement : Effet de la metformine évalué par EEG

À notre connaissance, l'EEG est le seul outil d'investigation neurophysiologique ayant été utilisé dans le cadre d'une étude clinique pour démontrer les changements électrophysiologiques chez des patients avec le SXF, alors que la minocycline avait induit des changements au niveau des processus sensoriels mesurés par le complexe N1/P2 (Schneider *et al.*, 2013). La présente étude constitue la deuxième implémentation de cette technique dans un cadre clinique.

Tout d'abord, le complexe N1/P2 montrent une diminution de l'amplitude à chaque son répétitif, tant avant qu'après le traitement, ce qui démontre l'efficacité de la tâche à mettre en évidence le processus d'habituation que nous voulions mesurer. Les études antérieures ayant mesuré le processus d'habituation chez les patients SXF avaient rapporté une réduction (Ethridge *et al.*, 2016), voire une absence de ce phénomène chez ces patients (Castrén *et al.*, 2003; Van der Molen *et al.*, 2012). Le protocole et les stimuli utilisés dans la présente étude répliquaient fidèlement ceux mis de l'avant dans l'étude d'Ethridge (2016), qui montrait que le processus d'habituation était présent chez les individus SXF, bien que moins prononcé que chez les individus contrôles. Il a été proposé que l'hétérogénéité des résultats observée dans les études pourrait entre autres être expliquée par des différences individuelles importantes dans les processus sensoriels des patients SXF (Ethridge *et al.*, 2016). En effet, la diminution de l'amplitude de la courbe N1/P2 à chaque son reflète un mécanisme sensoriel servant à filtrer ainsi qu'à mémoriser les stimuli auditifs présentés de façon répétée (Sinclair *et al.*, 2017). Il est donc possible que la capacité de certains patients à bien traiter l'information sensorielle ait influencé les résultats obtenus. De plus, considérant l'absence de groupe contrôle dans le présent devis expérimental, nous ne sommes pas en mesure de statuer sur la normalité ou l'anormalité de l'ampleur de l'habituation observée chez les patients SXF. Toutefois, nous pouvons conclure que celle-ci ne fût pas significativement modifiée par la prise de metformine.

Les courbes MMN représentent quant à elles un processus pré-attentionnel où le son déviant est détecté par les participants. À l’opposé du processus d’habituation, qui reflète une composante sensorielle, la MMN est une composante cognitive qui requiert non seulement de différencier les stimuli auditifs, mais aussi de les classer (Knoth et Lippé, 2012). De plus, une trace en mémoire sensorielle est nécessaire afin de bien discriminer la nature du stimulus auditif, soit standard ou déviant (Knoth et Lippé, 2012). Des déficits importants de ces processus sont rapportés dans le SXF (Ethridge *et al.*, 2016; Sinclair *et al.*, 2017; Van der Molen *et al.*, 2012). En effet, l’amplitude des courbes MMN est typiquement atténuée chez les patients SXF, impliquant ainsi une sous-détection des stimuli déviants. Contrairement à nos hypothèses, les données de la présente étude indiquent que la metformine n’a pas amélioré ce processus. Une amélioration de ces processus était plausible considérant les effets positifs de la metformine observés sur certains processus cognitifs liés à l’apprentissage chez les drosophiles dFmr1-KO (Monyak *et al.* 2017). Cependant, les études ont mis en évidence l’apparition précoce des mécanismes corticaux reliés à la MMN, ainsi que la stabilité de cette composante dans le développement cérébral (Knoth et Lippé, 2012), indiquant que les déficits dans les courbes MMN chez les patients SXF pourraient être associés à un retard dans le développement cérébral. Étant donné que la MMN reflète l’action de mécanismes cognitifs précoces et stables, il est possible que le traitement avec la metformine ait été de trop courte durée pour induire des changements significatifs de la courbe MMN. De manière générale, l’absence de modification de la MMN concorde avec les résultats du KiTAP, confirmant que le traitement à la metformine n’a pas eu d’effet sur les fonctions cognitives attentionnelles.

Un autre paramètre de base qui est couramment étudié en EEG est l’onde P3. Celle-ci est définie comme la plus grande amplitude positive obtenue suite à la présentation d’un son déviant, et elle indique une orientation de l’attention de façon involontaire (St. Clair *et al.*, 1987; Van der Molen *et al.*, 2012). Dans le SXF, l’amplitude de la courbe P3 est diminuée contrairement aux individus contrôles (Knoth *et al.*, 2014). Malheureusement, le protocole utilisé n’a pas permis de mettre en évidence cette onde, laquelle semblait inexistante chez

plus de la moitié des participants. Considérant les travaux de Van der Molen (2012), qui rapportent une très forte atténuation de la P3 en modalité auditive chez les personnes avec le SXF, il est possible que celle-ci fût atténuée à un point rendant son identification impossible chez plusieurs participants dans la présente étude. Alternativement, il est aussi possible que des différences entre le protocole utilisé ici et celui de Van der Molen expliquent en partie ce résultat. Notamment, notre protocole consistait en un *oddball* passif, c'est-à-dire, qu'il ne requérait aucune réponse de la part du participant, alors que celui utilisé antérieurement était de type « actif », où les participants devaient répondre lors de la détection d'un son déviant. Il est plausible que l'utilisation d'une tâche active aurait pu être plus efficace pour mettre en lumière cette onde attentionnelle. Cependant, considérant la lourdeur du protocole, la durée de l'EEG, et l'importance des déficits attentionnels de notre population, nous avons estimé qu'un protocole de type actif aurait nuit à la faisabilité, puisqu'un certain nombre de patients n'auraient vraisemblablement pas été capables de se plier aux consignes de l'expérimentateur, réduisant le nombre de sujets avec des données EEG valides.

6.6.1 Neurophysiologie mesurée par EEG et la protéine IGF-1

L'absence de la protéine FMRP dans le SXF est directement liée à une altération des mécanismes corticaux inhibiteurs, compte tenu qu'elle résulte en une hyperactivation de la voie de signalisation ERK, qui est essentielle à la plasticité synaptique (Gantois *et al.*, 2019; Hagerman *et al.*, 2012). Dans la présente étude, la metformine a été utilisée dans le but de diminuer la quantité de la protéine IGF-1, dont la production est normalement réprimée par la FMRP. Une inhibition de l'activation de la voie ERK, par la diminution de la protéine IGF-1, serait donc un effet attendu d'un traitement de metformine, ce qui pourrait ainsi entraîner une amélioration de la plasticité synaptique. Cependant, le mécanisme exact de la metformine sur la plasticité synaptique demeure incertain (Gantois *et al.*, 2019). De plus, les résultats de la présente étude montrent que la metformine n'a pas eu d'effet significatif sur la quantité d'IGF-1, ce qui pourrait entre autres expliquer l'absence d'amélioration significative au niveau des différentes courbes EEG suite au traitement.

6.7 Excitabilité corticale : Effet de la metformine évalué par SMT

Les études sur la SMT ont relevé des altérations notables au niveau de l'excitabilité intracorticale et des mécanismes intracorticaux chez les individus atteints du SXF (Morin-Parent *et al.*, 2019; Oberman *et al.*, 2010). En effet, il y aurait une réduction des circuits inhibiteurs et une augmentation des circuits excitateurs. L'étude de Morin-Parent (2019) a testé les effets d'un traitement combiné de minocycline et de lovastatine sur l'excitabilité corticale des individus avec le SXF. Les résultats de cette étude ont rapporté une LICI de base (pré-traitement) réduite dans le SXF comparativement aux contrôles, ainsi qu'une diminution significative de la SICI en post-traitement. La présente étude n'a pas répliqué la diminution de la SICI, mais une augmentation significative de la LICI a été observée suite au traitement. Cet effet implique qu'une réduction de l'inhibition corticale médiée par les récepteurs post-synaptiques GABA_B s'est produite. Bien que ce résultat laisse croire que cela pourrait entraîner une augmentation de l'excitabilité corticale, cela vient plutôt appuyer les résultats de l'étude clinique de Morin-Parent (2019), qui démontraient une LICI de base réduite dans le SXF, indiquant ici qu'il y aurait eu une normalisation de la LICI suite au traitement avec la metformine. Il a également été suggéré récemment que ce seraient plutôt des déficits au niveau des récepteurs pré-synaptiques GABA_B, et non post-synaptiques, qui seraient responsables de la pathophysiologie associée au SXF (Kang *et al.*, 2017). Compte tenu que les cibles d'action de la metformine, de la lovastatine et de la minocycline diffèrent considérablement, la présence de divergences entre les études n'est pas surprenante. Il est probable que celle-ci reflète plutôt différents effets neurophysiologiques engendrés par ces drogues respectives, dont les mécanismes d'action et leur lien avec la neurophysiologie restent encore incompréhensibles.

Les données de la CSP ont quant à elles apporté des résultats intéressants soutenant une possible amélioration de l'inhibition corticospinale régie par les récepteurs post-synaptiques GABA_A et GABA_B suite au traitement. Contrairement aux autres mesures de SMT, la CSP n'est pas évaluée en termes d'amplitude, mais plutôt en termes de temps. Elle

représente la durée en millisecondes (ms) entre le début du PÉM et le retour de l'activité motrice dite normale. Les premiers 50ms de la période seraient médiés par des circuits spinaux combinés à un potentiel excitateur post-synaptique (PEPS), alors que la dernière partie de la CSP serait influencée par une inhibition corticale induite par le GABA (Özyurt *et al.*, 2019).

La littérature portant sur l'effet de la metformine sur le fonctionnement cortical est très limitée chez la personne en santé, et même complètement inexistante dans le SXF. Une étude chez le rat a toutefois observé une augmentation de l'expression des récepteurs GABA_A dans l'hippocampe suite à un traitement de metformine (Fan *et al.*, 2019). Une autre étude récente a rapporté que la metformine aurait un effet inhibiteur sur le PEPS (Finley, 2018). Ces résultats suggèrent que la metformine engendre un effet dépresseur sur l'excitabilité corticale. Cet effet pourrait d'ailleurs expliquer en partie l'augmentation de la durée de la CSP, qui est entre autres régie par un PEPS et des récepteurs GABA_A (Ziemann *et al.*, 2015). Cependant, pour une raison inconnue, la SICl, qui mesure spécifiquement les mécanismes d'inhibition rapide médiée par les récepteurs GABA_A, n'a pas été influencée par la metformine. Il est possible que la composition cellulaire de l'hippocampe, qui diffère de celle du cortex moteur primaire, ou encore que des différences inter-espèces expliquent en partie ces divergences. En raison du peu de données antérieures et du portrait neurophysiologique ambigu observé dans la présente étude, les effets précis de la metformine sur les circuits intracorticaux dans le SXF demeurent à préciser. Des études supplémentaires sont aussi nécessaires pour déterminer l'effet exact de la metformine sur la LICl (GABA_B), étant donné que la littérature est inexistante à cet égard.

6.8 Les forces et les limites de l'étude

6.8.1 Les forces de l'étude

La présente étude est la première à évaluer les effets de la metformine chez les patients SXF et ce, en utilisant des mesures objectives de réponse au traitement. Les résultats de l'étude ont aussi permis de démontrer que la metformine a été bien tolérée chez les

patients normoglycémiques, et aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. De plus, il semblerait que la metformine apporte des bénéfices métaboliques pour les patients avec un surplus de poids. Les mesures électrophysiologiques d'EEG et de SMT ont été bien acceptées par les participants et elles constituent des approches novatrices et non-invasives d'évaluer les effets d'un traitement pharmacologique sur l'excitabilité corticale et les processus cognitifs de bas niveau. D'ailleurs, les résultats prometteurs obtenus avec la SMT ont démontré la pertinence et la nécessité d'utiliser des instruments de mesure objectifs dans le cadre d'études cliniques avec la population SXF.

6.8.2 Les limites de l'étude

La taille d'échantillon est une limite principale de l'étude. En considérant que le SXF est une maladie génétique rare et que la taille d'échantillon a tout de même été suffisante pour démontrer des résultats significatifs sur certaines mesures, il n'en demeure pas moins qu'une taille plus grande aurait augmenté la puissance statistique. Cette taille d'échantillon était toutefois conforme au calcul de puissance pour la détection de changements qui avait été déterminée avant le début de l'étude afin de détecter des changements d'ampleur cliniquement significative. De plus, l'absence de tendance dans les différentes mesures confirme que l'ajout de participants n'aurait vraisemblablement pas apporté de résultats plus concluants. Par ailleurs, la courte durée et la faible dose du traitement ont pu contribuer à l'absence de changements marqués concernant les données comportementale et cognitive. Une plus longue durée de traitement, échelonnée sur plusieurs mois, pourrait notamment apporter des résultats différents au niveau du comportement. De même, l'utilisation d'une dose plus élevée de metformine, par exemple 2000mg par jour, pourrait engendrer des changements plus marqués sur l'ensemble des mesures comportementales, cognitives, physiologiques et électrophysiologiques. Finalement, l'âge des participants pourraient aussi être considéré comme une limite. En effet, des résultats plus probants aux niveaux cognitif et électrophysiologique auraient pu être observés avec des participants dont le développement cérébral n'est pas encore achevé.

6.9 Les perspectives de l'étude

Des analyses supplémentaires portant sur le niveau des biomarqueurs plaquettaires (MMP-9 et FMRP) des participants de l'étude sont présentement en cours. Suite à ces résultats, nous pourrions effectuer des analyses de comparaison par rapport à la quantité de ces protéines et à leur impact sur les données comportementales et électrophysiologiques. Les résultats de l'étude seront présentés à la *Gordon Research Conference* de l'association *FRAXA*, et feront l'objet d'un article scientifique. À plus long terme, une étude avec des participants contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'IMC devrait être menée afin d'obtenir des données comparatives pour l'EEG et la SMT. Ces résultats nous permettront de déterminer si les effets électrophysiologiques post-traitement obtenus dans la présente étude se rapprochent des résultats des individus contrôles. Finalement, nous avons pu démontrer l'importance de l'utilisation de mesures objectives dans les études cliniques chez la population X fragile. L'utilisation de la SMT dans d'autres études permettrait d'ailleurs d'évaluer la contribution clinique de mesures telle que la CSP, dont les mécanismes sont bien connus, mais dont l'application en clinique reste à être établie.

7. Conclusion

Cette étude clinique a permis d'établir les effets métaboliques, comportementaux, cognitifs et neurophysiologiques d'un court traitement de metformine chez les individus normoglycémiques atteints du SXF. Elle a aussi permis de démontrer son aspect sécuritaire chez la population avec le SXF. L'utilisation de mesures cliniques et objectives est une première étape pour les essais cliniques futurs. Malgré le peu de résultats concluants, la présente étude permet somme toute l'avancement des connaissances concernant l'efficacité de la metformine. Elle démontre aussi l'importance de continuer les recherches par rapport aux molécules qui pourraient avoir un impact important sur les mécanismes pathophysiologiques qui sont responsables des symptômes, contrairement aux molécules actuelles qui ne font que diminuer la sévérité des symptômes associés au SXF.

Dans l'ensemble, la présente étude clinique, en montrant l'innocuité de la molécule et l'absence d'effet notable chez les patients, est un important préambule à la conduite d'une étude de large ampleur utilisant la metformine pour le SXF. Une telle étude multicentrique est notamment en cours d'implantation aux États-Unis et au Canada, laquelle prévoit le recrutement de plus de 100 individus avec le SXF, un traitement prolongé (16 semaines), des critères d'inclusion plus larges et l'utilisation de doses plus élevées. Celle-ci permettra de confirmer nos résultats et de nous éclairer quant à l'efficacité de la metformine utilisant un registre d'administration différent.

Liste des références

- Abrams, L., Cronister, A., Brown, W. T., Tassone, F., Sherman, S. L., Finucane, B., ... Berry-Kravis, E. (2012). Newborn, Carrier, and Early Childhood Screening Recommendations for Fragile X. *PEDIATRICS*, 130(6), 1126–1135. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0693>
- Adihe Lokanga, R., Zhao, X.-N., Entezam, A., & Usdin, K. (2014). X inactivation plays a major role in the gender bias in somatic expansion in a mouse model of the fragile X-related disorders: Implications for the mechanism of repeat expansion. *Human Molecular Genetics*, 23(18), 4985–4994. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu213>
- Angelis, A., Tordrup, D., & Kanavos, P. (2015). Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*, 119(7), 964–979. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.12.016>
- Anisimov, V. N., & Bartke, A. (2013). The key role of growth hormone–insulin–IGF-1 signaling in aging and cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 87(3), 201–223. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.01.005>
- Ardui, S., Race, V., de Ravel, T., Van Esch, H., Devriendt, K., Matthijs, G., & Vermeesch, J. R. (2018). Detecting AGG Interruptions in Females With a FMR1 Premutation by Long-Read Single-Molecule Sequencing: A 1 Year Clinical Experience. *Frontiers in Genetics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00150>
- Auteri, M., Zizzo, M. G., Mastropaolo, M., & Serio, R. (2014). Opposite role played by GABAA and GABAB receptors in the modulation of peristaltic activity in mouse distal colon. *European Journal of Pharmacology*, 731, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.03.003>
- Bagni, C., Tassone, F., Neri, G., & Hagerman, R. (2012). Fragile X syndrome: Causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *Journal of Clinical Investigation*, 122(12), 4314–4322. <https://doi.org/10.1172/JCI63141>
- Bailey, D. B., Berry-Kravis, E., Wheeler, A., Raspa, M., Merrien, F., Ricart, J., ... Apostol, G. (2016). Mavoglurant in adolescents with fragile X syndrome: Analysis of Clinical Global Impression-Improvement source data from a double-blind therapeutic study followed by an open-label, long-term extension study. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-015-9134-5>
- Baker, E. K., Arpone, M., Aliaga, S.M., Bretherton, L., Kraan, C.M., Bui, M., ... Godler, D.E. (2019). Incomplete silencing of full mutation alleles in males with fragile X syndrome is associated with autistic features. *Molecular Autism* 10(21), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0271-7>

- Banerjee, A., Ifrim, M. F., Valdez, A. N., Raj, N., & Bassell, G. J. (2018). Aberrant RNA translation in fragile X syndrome: From FMRP mechanisms to emerging therapeutic strategies. *Brain Research*, 1693, 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.04.008>
- Berman, R. F., Buijsen, R. A., Usdin, K., Pintado, E., Kooy, F., Pretto, D., ... Hukema, R. K. (2014). Mouse models of the fragile X premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-25>
- Berry-Kravis, E. M., Hessel, D., Rathmell, B., Zarevics, P., Cherubini, M., Walton-Bowen, K., ... Hagerman, R. J. (2012). Effects of STX209 (Arbaclofen) on Neurobehavioral Function in Children and Adults with Fragile X Syndrome: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. *Science Translational Medicine*, 4(152), 152ra127-152ra127. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004214>
- Berry-Kravis, E., Des Portes, V., Hagerman, R., Jacquemont, S., Charles, P., Visootsak, J., ... von Raison, F. (2016). Mavoglurant in fragile X syndrome: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Science Translational Medicine*, 8(321), 321ra5-321ra5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab4109>
- Berry-Kravis, E. M., Lindemann, L., Jønh, A. E., Apostol, G., Bear, M. F., Carpenter, R. L., ... Jacquemont, S. (2018). Drug development for neurodevelopmental disorders: Lessons learned from fragile X syndrome. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 280–299. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.221>
- Berry-Kravis, E., Raspa, M., Loggin-Hester, L., Bishop, E., Holiday, D., & Bailey, D. B. (2010). Seizures in Fragile X Syndrome: Characteristics and Comorbid Diagnoses. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 115(6), 461–472. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-115.6.461>
- Berry-Kravis, E., Sumis, A., Hervey, C., Nelson, M., Porges, S. W., Weng, N., ... Greenough, W. T. (2008). Open-Label Treatment Trial of Lithium to Target the Underlying Defect in Fragile X Syndrome: *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 29(4), 293–302. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31817dc447>
- Biag, H. M. B., Potter, L. A., Wilkins, V., Afzal, S., Rosvall, A., Salcedo-Arellano, M. J., ... Hagerman, R. J. (2019). Metformin treatment in young children with fragile X syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(11). <https://doi.org/10.1002/mgg3.956>
- Budimirovic, D. B., Berry-Kravis, E., Erickson, C. A., Hall, S. S., Hessel, D., Reiss, A. L., ... Kaufmann, W. E. (2017). Updated report on tools to measure outcomes of clinical trials in fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9193-x>

- Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry* 2007, 28-37.
- Çaku, A., Pellerin, D., Bouvier, P., Riou, E., & Corbin, F. (2014). Effect of lovastatin on behavior in children and adults with fragile X syndrome: An open-label study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(11), 2834–2842. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36750>
- Cardona-Gómez, G. P., Mendez, P., DonCarlos, L. L., Azcoitia, I., & Garcia-Segura, L. M. (2001). Interactions of estrogens and insulin-like growth factor-I in the brain: Implications for neuroprotection. *Brain Research Reviews*, 37(1–3), 320–334. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00137-0)
- Castrén, M., Pääkkönen, A., Tarkka, I.M., Ryyänänen, M., & Partanen, J. (2003). Augmentation of auditory N1 in children with Fragile X Syndrome. *Brain Topography*, 15(3), 165-171.
- Chaudhary, A. G., Hussein, I. R., Abuzenadah, A., Gari, M., Bassiouni, R., Sogaty, S., ... Al Qahtani, M. (2014). Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome Using Methylation Sensitive Techniques in a Cohort of Patients With Intellectual Disability. *Pediatric Neurology*, 50(4), 368–376. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.020>
- Chevreur, K., Gandré, C., Brigham, K. B., López-Bastida, J., Linertová, R., Oliva-Moreno, J., ... Fattore, G. (2016). Social/economic costs and health-related quality of life in patients with fragile X syndrome in Europe. *The European Journal of Health Economics*, 17(S1), 43–52. <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0784-3>
- Chonchaiya, W., Schneider, A., & Hagerman, R. J. (2009). Fragile X: A Family of Disorders. *Advances in Pediatrics*, 56(1), 165–186. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2009.08.008>
- Colak, D., Zaninovic, N., Cohen, M. S., Rosenwaks, Z., Yang, W.-Y., Gerhardt, J., ... Jaffrey, S. R. (2014). Promoter-Bound Trinucleotide Repeat mRNA Drives Epigenetic Silencing in Fragile X Syndrome. *Science*, 343(6174), 1002–1005. <https://doi.org/10.1126/science.1245831>
- D'Hulst, C., De Geest, N., Reeve, S. P., Van Dam, D., De Deyn, P. P., Hassan, B. A., & Kooy, R. F. (2006). Decreased expression of the GABAA receptor in fragile X syndrome. *Brain Research*, 1121(1), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.115>
- Dahlhaus, R. (2018). Of Men and Mice: Modeling the Fragile X Syndrome. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00041>
- Davidson, F., Cherry, K., & Corkum, P. (2016). Validating the Behavior Rating Inventory of Executive Functioning for Children With ADHD and Their Typically Developing Peers. *Applied Neuropsychology: Child*, 5(2), 127–137. <https://doi.org/10.1080/21622965.2015.1021957>

- Deroche, C. B., Holland, M. M., McDermott, S., Royer, J. A., Hardin, J. W., Mann, J. R., ... Ouyang, L. (2015). Development of a tool to describe overall health, social independence and activity limitation of adolescents and young adults with disability. *Research in Developmental Disabilities*, 38, 288–300. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.12.009>
- Devitt, N., Gallagher, L., & Reilly, R. (2015). Autism Spectrum Disorder (ASD) and Fragile X Syndrome (FXS): Two Overlapping Disorders Reviewed through Electroencephalography—What Can be Interpreted from the Available Information? *Brain Sciences*, 5(2), 92–117. <https://doi.org/10.3390/brainsci5020092>
- de Vries, B.B.A., Halley, D.J.J., Oostra, B.A., & Niermeijer, M.F. (1998). The Fragile X Syndrome. *Journal of Medicine Genet*, 35, 579–589.
- Dominick, K. C., Wink, L. K., Pedapati, E. V., Shaffer, R., Sweeney, J. A., & Erickson, C. A. (2018). Risperidone Treatment for Irritability in Fragile X Syndrome. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 28(4), 274–278. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0057>
- Dy, A. B. C., Tassone, F., Eldeeb, M., Salcedo-Arellano, M. J., Tartaglia, N., & Hagerman, R. (2018). Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome: DY et al. *Clinical Genetics*, 93(2), 216–222. <https://doi.org/10.1111/cge.13039>
- Dziembowska, M., Pretto, D. I., Janusz, A., Kaczmarek, L., Leigh, M. J., Gabriel, N., ... Tassone, F. (2013). High MMP-9 activity levels in fragile X syndrome are lowered by minocycline. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(8), 1897–1903. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36023>
- Ebrahimi-Fakhari, D., & Sahin, M. (2015). Autism and the synapse: Emerging mechanisms and mechanism-based therapies. *Current Opinion in Neurology*, 28(2), 91–102. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000186>
- Erickson, C. A., Mullett, J. E., & McDougle, C. J. (2009). Open-Label Memantine in Fragile X Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(12), 1629–1635. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0807-3>
- Erickson, C. A., Wink, L. K., Ray, B., Early, M. C., Stieglmeyer, E., Mathieu-Frasier, L., ... McDougle, C. J. (2013). Impact of acamprosate on behavior and brain-derived neurotrophic factor: An open-label study in youth with fragile X syndrome. *Psychopharmacology*, 228(1), 75–84. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3022-z>

- Ethridge, L. E., White, S. P., Mosconi, M. W., Wang, J., Byerly, M. J., & Sweeney, J. A. (2016). Reduced habituation of auditory evoked potentials indicate cortical hyper-excitability in Fragile X Syndrome. *Translational Psychiatry*, 6(4), e787–e787. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.48>
- Fan, J., Li, D., Chen, H.-S., Huang, J.-G., Xu, J.-F., Zhu, W.-W., ... Wang, F. (2019). Metformin produces anxiolytic-like effects in rats by facilitating GABA_A receptor trafficking to membrane: Metformin produces rapid anxiolytic-like effects. *British Journal of Pharmacology*, 176(2), 297–316. <https://doi.org/10.1111/bph.14519>
- Filipovic-Sadic, S., Sah, S., Chen, L., Krosting, J., Sekinger, E., Zhang, W., ... Tassone, F. (2010). A Novel FMR1 PCR Method for the Routine Detection of Low Abundance Expanded Alleles and Full Mutations in Fragile X Syndrome. *Clinical Chemistry*. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.136101>
- Finley, J. (2018). Facilitation of hippocampal long-term potentiation and reactivation of latent HIV-1 via AMPK activation: Common mechanism of action linking learning, memory, and the potential eradication of HIV-1. *Medical Hypotheses*, 116, 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.018>
- Gabis, L. V., Baruch, Y. K., Jokel, A., & Raz, R. (2011). Psychiatric and Autistic Comorbidity in Fragile X Syndrome Across Ages. *Journal of Child Neurology*, 26(8), 940–948. <https://doi.org/10.1177/0883073810395937>
- Gantois, I., Khoutorsky, A., Popic, J., Aguilar-Valles, A., Freemantle, E., Cao, R., ... Sonenberg, N. (2017). Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Nature Medicine*, 23(6), 674–677. <https://doi.org/10.1038/nm.4335>
- Gantois, I., Popic, J., Khoutorsky, A., & Sonenberg, N. (2019). Metformin for Treatment of Fragile X Syndrome and Other Neurological Disorders. *Annual Review of Medicine*, 70(1), 167–181. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-081117-041238>
- Garber, K. B., Visootsak, J., & Warren, S. T. (2008). Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 16(6), 666–672. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.61>
- Gatto, C. L., Pereira, D., & Broadie, K. (2014). GABAergic circuit dysfunction in the Drosophila Fragile X syndrome model. *Neurobiology of Disease*, 65, 142–159. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.008>
- Griffeth, R. J., Bianda, V., & Nef, S. (2014). The emerging role of insulin-like growth factors in testis development and function. *Basic and Clinical Andrology*, 24(1), 12. <https://doi.org/10.1186/2051-4190-24-12>

- Hagerman, R., & Hagerman, P. (2013). Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *The Lancet Neurology*, 12(8), 786–798. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70125-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70125-X)
- Hagerman, R., Lauterborn, J., Au, J., & Berry-Kravis, E. (2012). Fragile X Syndrome and Targeted Treatment Trials. In R. B. Denman (Ed.), *Modeling Fragile X Syndrome* (Vol. 54, pp. 297–335). https://doi.org/10.1007/978-3-642-21649-7_17
- Hall, D., Tassone, F., Klepitskaya, O., & Leehey, M. (2012). Fragile X-associated tremor ataxia syndrome in FMR1 gray zone allele carriers. *Movement Disorders*, 27(2), 297–301. <https://doi.org/10.1002/mds.24021>
- Hernandez, R. N., Feinberg, R. L., Vaurio, R., Passanante, N. M., Thompson, R. E., & Kaufmann, W. E. (2009). Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: A longitudinal evaluation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A(6), 1125–1137. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32848>
- Ifrim, M. F., Williams, K. R., & Bassell, G. J. (2015). Single-Molecule Imaging of PSD-95 mRNA Translation in Dendrites and Its Dysregulation in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. *Journal of Neuroscience*, 35(18), 7116–7130. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2802-14.2015>
- Isquith, P. K., Gioia, G. A., & Espy, K. A. (2004). Executive Function in Preschool Children: Examination Through Everyday Behavior. *Developmental Neuropsychology*, 26(1), 403–422. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2601_3
- Jacquemont, S., Curie, A., des Portes, V., Torrioli, M. G., Berry-Kravis, E., Hagerman, R. J., ... Gomez-Mancilla, B. (2011). Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056. *Science Translational Medicine*, 3(64), 64ra1-64ra1. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001708>
- Kang, J.-Y., Chadchankar, J., Vien, T. N., Mighdoll, M. I., Hyde, T. M., Mather, R. J., ... Moss, S. J. (2017). Deficits in the activity of presynaptic γ -aminobutyric acid type B receptors contribute to altered neuronal excitability in fragile X syndrome. *Journal of Biological Chemistry*, 292(16), 6621–6632. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.772541>
- Kantamneni, S. (2015). Cross-talk and regulation between glutamate and GABAB receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00135>
- Kenneson, A. (2001). Reduced FMRP and increased FMR1 transcription is proportionally associated with CGG repeat number in intermediate-length and premutation carriers. *Human Molecular Genetics*, 10(14), 1449–1454. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.14.1449>

- Khayachi, A., Gwizdek, C., Poupon, G., Alcor, D., Chafai, M., Cassé, F., ... Martin, S. (2018). Sumoylation regulates FMRP-mediated dendritic spine elimination and maturation. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03222-y>
- Kidd, S. A., Lachiewicz, A., Barbouth, D., Blitz, R. K., Delahunty, C., McBrien, D., ... Berry-Kravis, E. (2014). Fragile X Syndrome: A Review of Associated Medical Problems. *PEDIATRICS*, 134(5), 995–1005. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4301>
- Kim, S. W., & Cho, K. J. (2014). Activity-dependent alterations in the sensitivity to BDNF-TrkB signaling may promote excessive dendritic arborization and spinogenesis in fragile X syndrome in order to compensate for compromised postsynaptic activity. *Medical Hypotheses*, 83(4), 429–435. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.07.007>
- Knoth, I. S., & Lippé, S. (2012). Event-related potential alterations in fragile X syndrome. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00264>
- Knoth, I. S., Vannasing, P., Major, P., Michaud, J. L., & Lippé, S. (2014). Alterations of visual and auditory evoked potentials in fragile X syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 36, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.05.003>
- Knox, A., Schneider, A., Abucayan, F., Hervey, C., Tran, C., Hessel, D., & Berry-Kravis, E. (2012). Feasibility, reliability, and clinical validity of the Test of Attentional Performance for Children (KiTAP) in Fragile X syndrome (FXS). *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-2>
- Kolehmainen, K., & Karant, Y. (1994). Modeling methylation and IQ scores in fragile X females and mosaic males. *American Journal of Medical Genetics*, 51(4), 328–338. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320510408>
- Kooy, F.R. (2003). Of mice and the fragile X syndrome. *Trends in Genetics*, 19(3), 148–154. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(03\)00017-9](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(03)00017-9)
- Kumari, D., & Gazy, I. (2019). Towards Mechanism-Based Treatments for Fragile X Syndrome. *Brain Sciences*, 9(8), 202. <https://doi.org/10.3390/brainsci9080202>
- Leigh, M. J. S., Nguyen, D. V., Mu, Y., Winarni, T. I., Schneider, A., Chechi, T., ... Hagerman, R. J. (2013). A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Minocycline in Children and Adolescents with Fragile X Syndrome: *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 34(3), 147–155. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318287cd17>
- Leung, R. C., Vogan, V. M., Powell, T. L., Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2016). The role of executive functions in social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Child Neuropsychology*, 22(3), 336–344. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1005066>

- Ligsay, A., Van Dijck, A., Nguyen, D. V., Lozano, R., Chen, Y., Bickel, E. S., ... Hagerman, R. J. (2017). A randomized double-blind, placebo-controlled trial of ganaxolone in children and adolescents with fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9207-8>
- Liogier d'Ardhuy, X., Edgin, J. O., Bouis, C., de Sola, S., Goeldner, C., Kishnani, P., ... Khwaja, O. (2015). Assessment of Cognitive Scales to Examine Memory, Executive Function and Language in Individuals with Down Syndrome: Implications of a 6-month Observational Study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00300>
- Madsen, K. S., Chi, Y., Metzendorf, M.-I., Richter, B., & Hemmingsen, B. (2019). Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008558.pub2>
- Mailick, M. R., Movaghar, A., Hong, J., Greenberg, J. S., DaWalt, L. S., Zhou, L., ... Berry-Kravis, E. (2018). Health Profiles of Mosaic Versus Non-mosaic FMR1 Premutation Carrier Mothers of Children With Fragile X Syndrome. *Frontiers in Genetics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00173>
- Mandel, J. L., & Biancalana, V. (2004). Fragile X mental retardation syndrome: From pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Hormone & IGF Research*, 14, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.03.034>
- McLennan, Y., Polussa, J., Tassone, F., & Hagerman, R. (2011). Fragile X Syndrome. *Current Genomics*, 12(3), 216-224.
- Merck Santé Canada. (2017). Monographie du produit: Glucophage. *Sanofis-Aventis Canada Inc.*
- Monyak, R. E., Emerson, D., Schoenfeld, B. P., Zheng, X., Chambers, D. B., Rosenfelt, C., ... Jongens, T. A. (2017). Insulin signaling misregulation underlies circadian and cognitive deficits in a Drosophila fragile X model. *Molecular Psychiatry*, 22(8), 1140–1148. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.51>
- Morin-Parent, F., Champigny, C., Lacroix, A., Corbin, F., & Lepage, J.-F. (2019). Hyperexcitability and impaired intracortical inhibition in patients with fragile-X syndrome. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0650-z>
- National Library of Medicine. (2017). MAOA gene. *Genetics Home Reference*.
- Nolin, S. L., Glicksman, A., Ding, X., Ersalesi, N., Brown, W. T., Sherman, S. L., & Dobkin, C. (2011). Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenatal Diagnosis*, 31(10), 925–931. <https://doi.org/10.1002/pd.2815>

- Oberman, L. M., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (2010). TMS: Using the Theta-Burst Protocol to Explore Mechanism of Plasticity in Individuals with Fragile X Syndrome and Autism. *Journal of Visualized Experiments*, (46). <https://doi.org/10.3791/2272>
- Oberman, L. M., Ifert-Miller, F., Najib, U., Bashir, S., Gonzalez-Heydrich, J., Picker, J., ... Pascual-Leone, A. (2016). Abnormal Mechanisms of Plasticity and Metaplasticity in Autism Spectrum Disorders and Fragile X Syndrome. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 617–624. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0166>
- Olmos-Serrano, J. L., Paluszkievicz, S. M., Martin, B. S., Kaufmann, W. E., Corbin, J. G., & Huntsman, M. M. (2010). Defective GABAergic Neurotransmission and Pharmacological Rescue of Neuronal Hyperexcitability in the Amygdala in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. *Journal of Neuroscience*, 30(29), 9929–9938. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1714-10.2010>
- Özyurt, M. G., Haavik, H., Nedergaard, R. W., Topkara, B., Şenocak, B. S., Göztepe, M. B., ... Türker, K. S. (2019). Transcranial magnetic stimulation induced early silent period and rebound activity re-examined. *PLOS ONE*, 14(12), e0225535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225535>
- Paribello, C., Tao, L., Folino, A., Berry-Kravis, E., Tranfaglia, M., Ethell, I. M., & Ethell, D. W. (2010). Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-91>
- Pellerin, D., Çaku, A., Fradet, M., Bouvier, P., Dubé, J., & Corbin, F. (2016). Lovastatin corrects ERK pathway hyperactivation in fragile X syndrome: Potential of platelet's signaling cascades as new outcome measures in clinical trials. *Biomarkers*, 21(6), 497–508. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2016.1160289>
- Pugin, A., Faundes, V., Santa María, L., Curotto, B., Aliaga, S., Salas, I., ... Allende, M. A. (2017). Clinical, molecular, and pharmacological aspects of FMR1 -related disorders. *Neurología (English Edition)*, 32(4), 241–252. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.10.018>
- Rajaratnam, A., Shergill, J., Salcedo-Arellano, M., Saldarriaga, W., Duan, X., & Hagerman, R. (2017). Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Research*, 6, 2112. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11885.1>
- Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(10), 909–916. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)

- Richter, J. D., Bassell, G. J., & Klann, E. (2015). Dysregulation and restoration of translational homeostasis in fragile X syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 595–605.
<https://doi.org/10.1038/nrn4001>
- Rinehart, N. J., Cornish, K. M., & Tonge, B. J. (2010). Gender Differences in Neurodevelopmental Disorders: Autism and Fragile X Syndrome. In J. C. Neill & J. Kulkarni (Eds.), *Biological Basis of Sex Differences in Psychopharmacology* (Vol. 8, pp. 209–229).
https://doi.org/10.1007/7854_2010_96
- Saldarriaga, W., Tassone, F., Gonzalez-Teshima, L.Y., Forero-Forero, J.V., Ayala-Zapata, S., & Hagerman, R. (2014). Fragile X Syndrome. *Colombia Médica*, 45(4), 190-199.
- Sanger, T. D., Garg, R. R., & Chen, R. (2001). Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 530(2), 307–317.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.03071.x>
- Sansone, S. M., Widaman, K. F., Hall, S. S., Reiss, A. L., Lightbody, A., Kaufmann, W. E., ... Hessel, D. (2012). Psychometric Study of the Aberrant Behavior Checklist in Fragile X Syndrome and Implications for Targeted Treatment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(7), 1377–1392. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1370-2>
- Santoro, M. R., Bray, S. M., & Warren, S. T. (2012). Molecular Mechanisms of Fragile X Syndrome: A Twenty-Year Perspective. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 7(1), 219–245. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132457>
- Schneider, A., Leigh, M. J., Adams, P., Nanakul, R., Chechi, T., Olichney, J., ... Hessel, D. (2013). Electrocortical changes associated with minocycline treatment in fragile X syndrome. *Journal of Psychopharmacology*, 27(10), 956–963.
<https://doi.org/10.1177/0269881113494105>
- Sethna, F., Moon, C., & Wang, H. (2014). From FMRP Function to Potential Therapies for Fragile X Syndrome. *Neurochemical Research*, 39(6), 1016–1031.
<https://doi.org/10.1007/s11064-013-1229-3>
- Sherman, S., Pletcher, B. A., & Driscoll, D. A. (2005). Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Genetics in Medicine*, 7(8), 584–587.
<https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000182468.22666.dd>
- Sinclair, D., Oranje, B., Razak, K. A., Siegel, S. J., & Schmid, S. (2017). Sensory processing in autism spectrum disorders and Fragile X syndrome—From the clinic to animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 76, 235–253.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.029>

- St. Clair, D. M., Blackwood, D. H. R., Oliver, C. J., & Dickens, P. (1987). P3 Abnormality in fragile X syndrome. *Biological Psychiatry*, 22(3), 303–312. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(87\)90148-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90148-X)
- Tassone, F. (2015). Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(11), 1465–1473. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1101348>
- Toft, A. K. H., Lundbye, C. J., & Banke, T. G. (2016). Dysregulated NMDA-Receptor Signaling Inhibits Long-Term Depression in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. *Journal of Neuroscience*, 36(38), 9817–9827. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3038-15.2016>
- Van der Molen, M. J. W., Van der Molen, M. W., Ridderinkhof, K. R., Hamel, B. C. J., Curfs, L. M. G., & Ramakers, G. J. A. (2012). Auditory change detection in fragile X syndrome males: A brain potential study. *Clinical Neurophysiology*, 123(7), 1309–1318. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.11.039>
- Volle, C. B., & Delaney, S. (2013). AGG/CCT interruptions affect nucleosome formation and positioning of healthy-length CGG/CCG triplet repeats. *BMC Biochemistry*, 14(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-14-33>
- Wenger, T. L., Kao, C., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., Bailey, A., Schultz, R. T., ... Hakonarson, H. (2016). The Role of mGluR Copy Number Variation in Genetic and Environmental Forms of Syndromic Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep19372>
- Yang, X., Varkaneh, H. K., Talaei, S., Clark, C. C. T., Zanghelini, F., Tan, S. C., ... Zhang, Y. (2019). The influence of metformin on IGF-1 levels in humans: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, 104588. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104588>
- Youssef, E. A., Berry-Kravis, E., Czech, C., Hagerman, R. J., Hessel, D., Wong, C. Y., ... Quiroz, J. A. (2018). Effect of the mGluR5-NAM Basimglurant on Behavior in Adolescents and Adults with Fragile X Syndrome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: FragXis Phase 2 Results. *Neuropsychopharmacology*, 43(3), 503–512. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.177>
- Ziemann, U., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Mechanisms of Deafferentation-Induced Plasticity in Human Motor Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 18(17), 7000–7007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-17-07000.1998>
- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & Müller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1847–1868. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>

Annexe 1

Protocole SMT pour SXF

Sujet numéro :

Date :

Main dominante :

Intensité

rMT : _____ **CS** (70% of rMT): _____ **TS** (125% of rMT /
1mV) : _____

TS X 15 : intensité (baseline): _____

1. SICI 2ms (CS-TS ; 2ms) : _____

2. SICI 4ms (CS-TS ; 4ms) : _____

3. LICI (TS-TS ; 100ms) : _____

4. LICI (TS-TS ; 220ms) : _____

5. ICF (CS-TS ; 10ms) : _____

6. ICF (CS-TS ; 15ms) : _____

7. SICF (TS-CS ; 3ms) : _____

8. CSP (125% X5; 20% of max force) : _____